



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM DOENTES  
INFETADOS PELO VIH-1**

Trabalho submetido por

**Jéssica Costa da Graça**

para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2017**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**ACOMPANHAMENTO FARMACOTERAPÊUTICO EM DOENTES  
INFETADOS PELO VIH-1**

Trabalho submetido por

**Jéssica Costa da Graça**

para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

**Dra. Nadine Ribeiro**

**novembro de 2017**



## **Agradecimentos**

Sem o contributo de algumas pessoas, que direta ou indiretamente, me incentivaram, ajudaram e apoiaram a enfrentar mais esta etapa da minha vida, nada disto teria sido possível, pelo que não poderia deixar de lhes agradecer.

Em primeiro lugar, por tudo o que significam para mim, quero agradecer do fundo do coração aos meus avós, João e Deolinda, e à minha mãe. Sem vocês nada disto seria possível, a vocês devo tudo o que sou e tenho hoje. Obrigada por todas as palavras de incentivo, por nunca duvidarem de mim quando eu própria duvidava, por todos os sacrifícios, por todo o amor incondicional.

Ao meu namorado João, que me acompanhou sempre durante esta etapa e viveu comigo uma das fases mais marcantes da minha vida, agradeço por todo o apoio, ajuda, paciência e carinho, e por tornar estes cinco anos mais agradáveis e bonitos.

Às minhas amigas de sempre, Beatriz, Maria e Mariana, por todo o apoio, carinho, disponibilidade e por cada palavra amiga que estava sempre disposta a surgir.

Às minha amigas e colegas, Ana, Bárbara, Inês e Marta, que me acompanharam ao longo destes cinco anos e partilharam comigo tanto os bons como os maus momentos. Obrigada por me ajudarem sempre que precisei, pela vossa amizade e pela vossa paciência.

À Dra. Nadine Ribeiro agradeço pela compreensão, disponibilidade e orientação, que me permitiu concluir mais esta importante fase da minha vida.



## **Resumo**

O vírus da imunodeficiência humana (VIH), caracteriza-se pela diminuição das defesas imunitárias do organismo do hospedeiro, expondo-o a diversas infecções oportunistas e inevitavelmente a morte.

Contudo, devido ao desenvolvimento acelerado de novas terapêuticas para o tratamento da infecção, com fármacos antirretrovirais mais potentes, capazes de garantir a supressão virológica duradoura, a infecção VIH considera-se hoje uma doença crónica e gerível.

Com o aumento da esperança de vida dos doentes infetados, surgem frequentemente problemas relacionados com a medicação, uma vez que estes doentes tendem a ter várias patologias e, como consequência, são polimedicados. O farmacêutico como profissional de saúde especialista do medicamento, é um dos mais qualificados para detetar, prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação, aplicando os seus conhecimentos de maneira a garantir o bem estar e saúde do doente. Esta prática assistencial oferecida pelo farmacêutico define-se como acompanhamento farmacoterapêutico e está associada a resultados positivos no doente infectado pelo VIH, quando aplicada.

O objectivo desta monografia é dotar o farmacêutico de ferramentas úteis e adequadas, para conseguir proporcionar o melhor e mais adequado acompanhamento farmacoterapêutico e assim resolver os problemas de saúde que afetam o doente infetado com o vírus VIH, contribuindo para o aumento da sua qualidade de vida.

**Palavras-chave:** HIV-1, Acompanhamento Farmacoterapêutico, Método de Dáder, Resultados Negativos associados à Medicação





## **Abstract**

The human immunodeficiency virus (HIV) is characterized by a decrease in the immune defenses of the host's organism, exposing it to various opportunistic infections and inevitably death.

However, due to the accelerated development of new therapies aimed towards the treatment of the infection, with more potent antiretroviral drugs capable of ensuring long-term virological suppression, HIV infection is now considered a chronic and manageable disease.

As the life expectancy of infected patients increases, drug-related problems often arise, as these patients tend to have several pathologies and, consequently, are polymedicated. The pharmacist, as a health specialist is one of the most qualified to detect, prevent and solve the negative results associated with the medication, applying their knowledge in a way that ensures the well-being and health of the patient. This practice of care offered by the pharmacist is defined as pharmacotherapeutic follow-up and is associated with positive results in the HIV-infected patient when applied.

The objective of this monograph is to provide the pharmacist with useful and adequate tools to be able to provide the best and most suitable pharmacotherapeutic follow-up and thus solving the health problems that affect the patient, improving his life quality.

**Key words:** HIV-1, Pharmacotherapeutic Follow-up, Dader's Method, Negative Results Associated with Medication



## Índice Geral

Índice de Figuras .....	6
Índice de Tabelas .....	7
Lista de Abreviaturas .....	9
1 Introdução .....	11
2 Aspetos relevantes do VIH para o desenvolvimento do acompanhamento farmacoterapêutico em doentes infetados pelo VIH-1. ....	15
2.1 Caracterização Geral.....	15
2.2 Organização Estrutural e Genómica .....	16
2.3 Ciclo de Replicação .....	17
2.4 História Natural da Infecção.....	18
3 Terapêutica Farmacológica.....	21
3.1 Objetivos da TARV .....	21
3.2 Critérios para o início da terapêutica antirretroviral.....	21
3.3 Fármacos Antirretrovirais.....	22
3.4 Recomendações Terapêuticas.....	24
3.5 Monitorização dos doentes infetados pelo VIH-1 .....	26
4 Cuidados Farmacêuticos.....	29
4.1 Acompanhamento Farmacoterapêutico .....	30
4.1.1 Conceito de Acompanhamento Farmacoterapêutico .....	30
4.1.2 Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) e Resultados Negativos associados à Medicação (RNM).....	31
4.1.3 Método de Dáder .....	48
5 Conclusão .....	57
6 Referências Bibliográficas.....	59
Anexos	

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Estrutura do VIH-1 .....	16
<b>Figura 2:</b> Ciclo Replicativo do VIH .....	17
<b>Figura 3:</b> Progressão da infeção por VIH.....	19
<b>Figura 4:</b> Representação esquemática das diferentes fases do Método de Dáder .....	49
<b>Figura 5:</b> Representação esquemática da Fase de Estudo do Método de Dáder .....	52
<b>Figura 6:</b> Representação esquemática do processo de avaliação de RNM .....	53
<b>Figura 7:</b> Representação esquemática do processo de Intervenção Farmacêutica do Método de Dáder .....	54

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 1:</b> Fármacos Antirretrovirais utilizados para o tratamento do VIH em Portugal.	23
<b>Tabela 2:</b> Associação de fármacos antirretrovirais em regime de comprimido único e formulações de dose fixa.	24
<b>Tabela 3:</b> Regimes recomendados para o início da terapêutica antirretroviral em doentes adultos e adolescentes com infeção por VIH-1	25
<b>Tabela 4:</b> Programa de testes laboratoriais para monitorização do doente VIH positivo antes e após o início da TARV	28
<b>Tabela 5:</b> Classificação de PRM de acordo com o Consenso de Granada de 1998	32
<b>Tabela 6:</b> Classificação de PRM de acordo com o Segundo Consenso de Granada	33
<b>Tabela 7:</b> Definição e classificação de RNM de acordo com o Terceiro Consenso de Granada	34
<b>Tabela 8:</b> Fatores condicionantes na adesão à terapêutica antirretroviral	36
<b>Tabela 9:</b> Estratégias de promoção da adesão à TARV, de acordo com fatores relacionados com o doente, regime terapêutico, serviços e profissional de saúde.	37
<b>Tabela 10:</b> Efeitos adversos comuns e/ou severos associados aos diferentes fármacos antirretrovirais	39
<b>Tabela 11:</b> Interações medicamentosas entre os fármacos antirretrovirais e outros medicamentos coadjuvantes frequentemente prescritos	42
<b>Tabela 12:</b> Posologias recomendadas habitualmente e ajustadas em caso de Insuficiência Renal e Hepática	45



## **Lista de Abreviaturas**

3TC - Lamivudina

ABC - Abacavir

AFT - Acompanhamento Farmacoterapêutico

ARN - Ácido Ribonucleico

ARV - Antirretroviral

ATV - Atazanavir

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

DCI - Denominação Comum Internacional

ddI - Didanosina

DGS - Direção Geral de Saúde

DRV - Darunavir

DTG - Dolutegravir

EFV - Efavirenz

ENF - Enfuvirtida

ETV - Etravirina

EVG - Elvitegravir

FPV - Fosamprenavir

FTC - Emtricitabina

HAART - Terapêutica Antirretroviral de Alta Eficácia

IBP - Inibidor da Bomba de Prótons

ICCR5 - Antagonistas do CCR5

IF - Inibidores de Fusão

IH - Insuficiência Hepática

IP - Inibidores da Protease

IR - Insuficiência Renal

ITI - Inibidores de transferência de cadeia da integrase

LPV – Lopinavir

M - Milhões

MVC - Maraviroc

N(t)ITR - Análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa

NNITR - Análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa

NVP - Nevirapina

OMS - Organização Mundial de Saúde  
PRM - Problema Relacionado com o Medicamento  
PS - Problema de Saúde  
RAL - Raltegravir  
RNM – Resultado Negativo associado à Medicação  
RPV - Rilpivirina  
SI – Sistema Imunitário  
SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida  
SQV - Saquinavir  
TAF - Tenofovir Alafenamida  
TARV - Terapêutica Antirretroviral  
TDF - Tenofovir Disoproxil Fumarato  
TPV - Tipranavir  
VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana  
VIH-1 - Vírus da Imunodeficiência Humana do tipo 1  
ZDV - Zidovudina



## 1 Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (VIH), foi isolado pela primeira vez em 1983 por Luc Montaigner, após em 1981 o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ter reportado 5 casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* em Los Angeles. Todos os doentes eram homossexuais e apresentavam quadros clínicos pouco frequentes mas graves, com uma deficiência imunitária acentuada (Lecour, 2004).

Este vírus caracteriza-se por uma destruição das defesas imunitárias do organismo expondo-o a diversas infeções oportunistas. O VIH é o agente causal da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), que representa a expressão clínica final da infeção (AIDSinfo, 2017; AIDSmap, 2017; “WHO | HIV/AIDS,” 2017).

Após surgirem os primeiros casos de SIDA em 1981, mais de 76 milhões (M) de pessoas foram infetadas pelo vírus e cerca de 35M morreram devido a este. Em 2016 cerca de 36,7M de pessoas viviam com VIH, o que representa um aumento significativo quando comparado com o ano de 2010, em que cerca de 33,2M de pessoas viviam com o vírus. O contrário acontece com o número de novos casos de infeção por VIH, que em 2010 era de 2,2M e em 2016 era de 1,8M (Unaid, n.d.). Em Portugal, no período entre 1983-2016, foram notificados 55.632 casos de infeção por VIH dos quais 11.008 acabaram por falecer. No ano de 2016 foram diagnosticados e notificados 841 novos casos de infeção por VIH, sendo que 161 já se encontravam no estadio SIDA (DGS, 2016).

Nos últimos anos, apesar de se verificar um decréscimo no número de novos casos de infeção por VIH, o número de pessoas infetadas tem vindo a aumentar devido à diminuição da mortalidade e morbilidade associada a esta doença. Esta diminuição deve-se à instituição de uma terapêutica antirretroviral (TARV) e do acompanhamento farmacoterapêutico (AFT) precoces em relação ao diagnóstico inicial (Morillo-Verdugo et al., 2017; Rocha, Silveira, Moraes, Kuchenbecker, & Dal-Pizzol, 2015). A TARV teve início em 1987 com a descoberta do primeiro fármaco antirretroviral, a zidovudina (AZT). Desde então, assistiu-se ao desenvolvimento acelerado de novas terapêuticas

para o tratamento da infeção e, em 1996 no Congresso de Vancouver, o tratamento recomendado passa pela associação de, pelo menos, três fármacos com mecanismos de ação distintos, designada por terapêutica tripla ou terapêutica Antirretroviral de Alta Eficácia (HAART).

Como ainda não foi descoberto nenhum fármaco curativo, atualmente considera-se a infeção por HIV uma infeção crónica e gerível (Lopes et al., 2008; Tseng et al., 2012). Apesar de poder ser considerada como uma doença crónica, a sua gestão é complexa, pois os esquemas terapêuticos são complexos, os fármacos disponíveis apresentam interações clinicamente significativas com outros fármacos e também com alimentos, além de que podem desencadear reações adversas graves (toxicidade) (Lopes et al., 2008). Torna-se assim extremamente difícil promover a adesão do doente à terapêutica antirretroviral e conseguir uma supressão viral contínua e uma contagem de células T CD4+ elevada (Morillo-Verdugo et al., 2017).

Um dos principais determinantes para o sucesso do tratamento é a adesão à terapêutica. A baixa adesão à terapêutica é influenciada por vários fatores, entre quais a complexidade do esquema terapêutico (número de comprimidos por dia; número de tomas por dia; restrições alimentares), mas sobretudo devido à ocorrência de efeitos adversos (Chesney, Farmer, Leandre, Malow, & Starace, 2003). A baixa adesão à terapêutica vai comprometer a efetividade da TARV, do que resulta uma fraca resposta virológica, imunológica e clínica, mas também estirpes resistentes que podem comprometer a eficácia de futuros tratamentos. A falta de adesão, pode ainda conduzir a uma interpretação incorreta da efetividade dos fármacos com a consequente alteração, inapropriada, do regime terapêutico (Lopes et al., 2008; Tseng et al., 2012).

O farmacêutico surge então, como uma mais valia na terapêutica dos doentes infetados pelo VIH. Intervenções como ajudar a equipa médica na escolha de regimes terapêuticos individualizados, aconselhamento ao doente, monitorização da resposta terapêutica e efeitos adversos, avaliar potenciais interações entre fármacos e identificar oportunidades de simplificação da medicação, estão associados a uma maior redução da carga viral, a uma melhor resposta dos linfócitos T CD4+, ao aumento da adesão à terapêutica, o estabelecimento de regimes terapêuticos mais simples e à diminuição dos erros associados à medicação (Schafer, Gill, Sherman, & McNicholl, 2016).

O objetivo desta monografia é compilar as especificidades das várias alternativas terapêuticas para a infecção pelo VIH, os determinantes para a adesão a estas e práticas de cuidados farmacêuticos relevantes, por forma a dotar o farmacêutico de ferramentas úteis e adequadas, para que, de forma sustentável, promova o acompanhamento farmacoterapêutico no doente infetado pelo VIH-1, com a consequente obtenção dos melhores resultados em saúde. Este trabalho é uma revisão bibliográfica, baseada em artigos científicos, livros e guidelines, sobre o vírus da imunodeficiência humana, a terapêutica antirretroviral e o papel do farmacêutico no tratamento dos doentes infetados pelo VIH.



## **2 Aspectos relevantes do VIH para o desenvolvimento do acompanhamento farmacoterapêutico em doentes infetados pelo VIH-1.**

### **2.1 Caracterização Geral**

O VIH pertence à família *Retroviridae*, subfamília *Orthoretrovirinae*, ao género *Lentivirus* (“Human Immunodeficiency Virus (HIV),” 2016a).

Este vírus vai destruir, gradualmente, o sistema imunitário (SI) do hospedeiro ao infetar as células da linhagem macrofágica, especialmente os linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Com o tempo, o SI perde, progressivamente, a capacidade de conter a replicação viral o que leva a que se atinja um estado de síndrome de imunodeficiência adquirida, que representa a expressão clínica final da infeção (AIDSinfo, 2017; AIDSmap, 2017; “WHO | HIV/AIDS,” 2017). Nesta fase, os doentes apresentam múltiplas complicações incluindo infeções e tumores oportunistas, como por exemplo, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e Sarcoma de Kaposi (Oliveira, 2004; Taveira, Rocha, Pádua, & Jani, 2014).

Atualmente, ainda não existe cura para a infeção pelo VIH, sendo que um dos maiores obstáculos reside no facto do vírus conseguir permanecer latente nas células T de memória e deste modo, as células infetadas não ativas escapam à resposta imunitária e aos fármacos antirretrovirais (Azevedo-Pereira & Lareto, 2012).

O HIV pode ser transmitido através de relações sexuais, pela partilha de objetos contaminados (por exemplo, seringas), por transfusão de produtos derivados do sangue e por via perinatal (Taveira et al., 2014; Yoshimura, 2017).

São conhecidos dois tipos de VIH, o VIH-1 e o VIH-2. Estes dois vírus, apesar de partilharem a mesma organização morfológica, partilham apenas cerca de 40-50% de homologia genética. Enquanto o VIH-1 é responsável por uma pandemia a nível mundial, a infeção pelo VIH-2 tem uma distribuição geográfica quase restrita à Guiné-Bissau e países circundantes da África Ocidental (Taveira et al., 2014).

## 2.2 Organização Estrutural e Genómica

O VIH-1 possui uma forma esférica com cerca de 110 nm de diâmetro. Apresenta um invólucro com uma constituição lipídica, matriz de natureza proteica associada à face interna do invólucro e cápside cônica contendo duas cópias idênticas do seu genoma ARN mensageiro, com cerca de 10kb de comprimento (“Human Immunodeficiency Virus (HIV),” 2016b).

O seu genoma é constituído pelo gene ***gag*** que codifica para as proteínas estruturais da matriz (MA OU p17), cápside (CA ou p24) e nucleocápside (NC ou p7), ***pol*** que codifica a enzima transcriptase reversa (TR ou p66/p51), protease (PR ou p15) e integrase (IN ou p31), ***env*** que codifica as glicoproteínas gp120 (de superfície) e gp41 (transmembranar), os genes ***tat*** e ***rev*** que codificam para as proteínas regulatórias e os genes ***nef***, ***vif***, ***vpr*** e ***vpu*** que codificam para as proteínas acessórias. A glicoproteína gp120 (SU) é responsável pela ligação dos viriões ao receptor CD4 e aos coreceptores CCR5 e CXCR4 da célula alvo. A glicoproteína gp41 (TM) tem um papel determinante na fusão viral pois permite a entrada do vírus na célula alvo (figura 1) (Taveira et al., 2014).

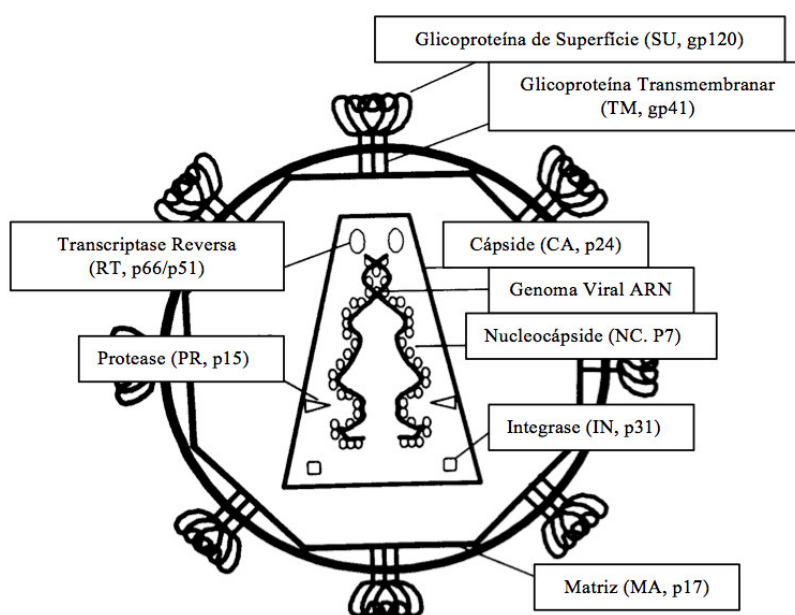


Figura 1: Estrutura do VIH-1. Adaptado de (Taveira, 2004).

## 2.3 Ciclo de Replicação

O ciclo replicativo do vírus (figura 2) tem início com a entrada nas células alvo do hospedeiro e requer três passos fundamentais: ligação ao recetor CD4, ligação aos coreceptores e fusão do invólucro viral. A glicoproteína de superfície gp120 liga-se ao recetor CD4 e vai desencadear uma alteração conformacional que leva à ligação da gp120 com um dos coreceptores CXCR4 ou CCR5. A ligação resultante promove mais alterações conformacionais que levam à exposição da glicoproteína transmembranar gp41 e, conseqüentemente, a fusão do invólucro viral com a membrana citoplasmática.

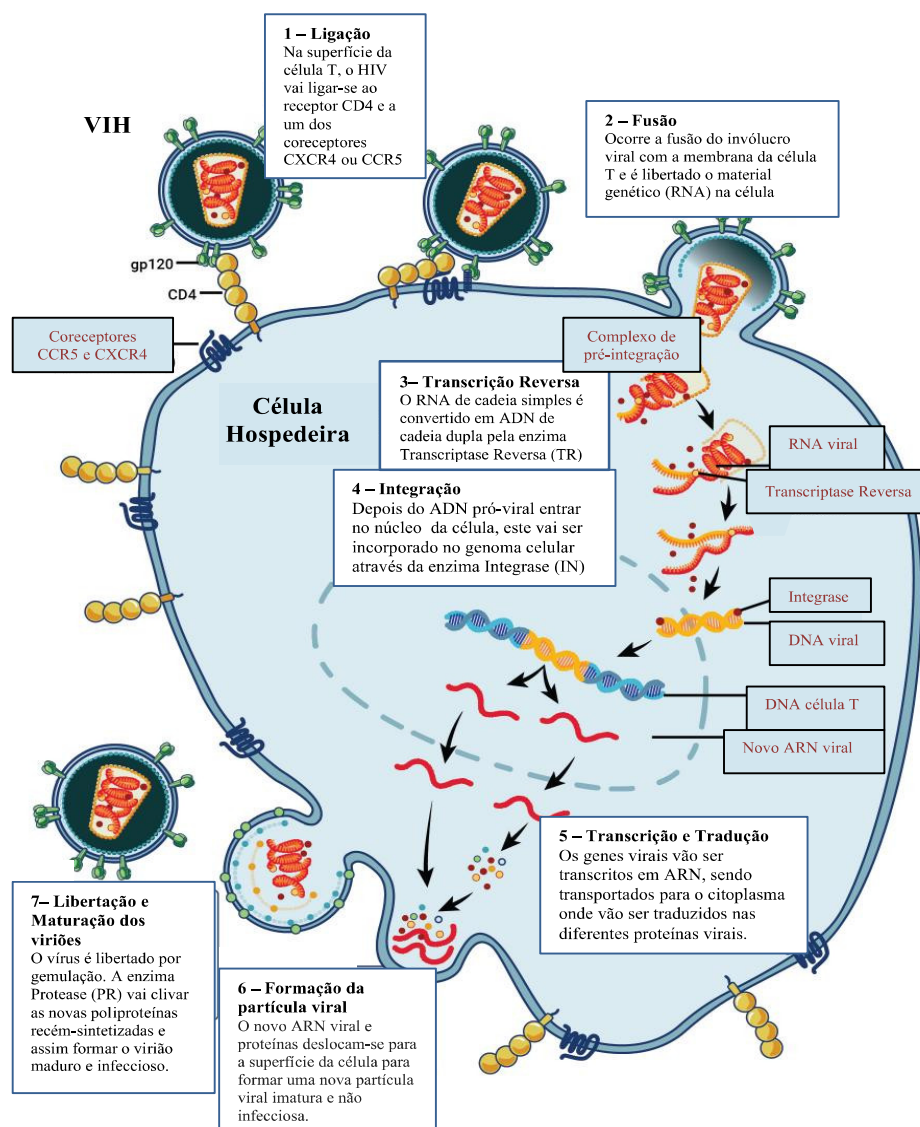


Figura 2: Ciclo Replicativo do VIH. Adaptado de (NIAID, 2017)

Uma vez no interior da célula, e com o vírus sem invólucro, ocorre o processo de descapsidação e a transcrição reversa do genoma ARN em ADN pró-viral, através da enzima TR. O ADN pró-viral introduzido no complexo de pré-integração, é transportado para o núcleo e é incorporado no genoma da célula hospedeira pela enzima IN, passando a designar-se provírus. Os genes virais vão então ser transcritos em ARN, sendo transportados para o citoplasma, onde vão ser traduzidos nas diferentes proteínas virais. Por último, dá-se a formação da partícula viral através de gemulação e libertação das partículas virais imaturas da superfície celular. Durante a libertação das partículas virais ocorre a maturação dos viriões que se tornam infecciosos, por ação da enzima PR (“Human Immunodeficiency Virus (HIV),” 2016b; Taveira et al., 2014; Teixeira, Gomes, Gomes, & Maurel, 2011).

## **2.4 História Natural da Infecção**

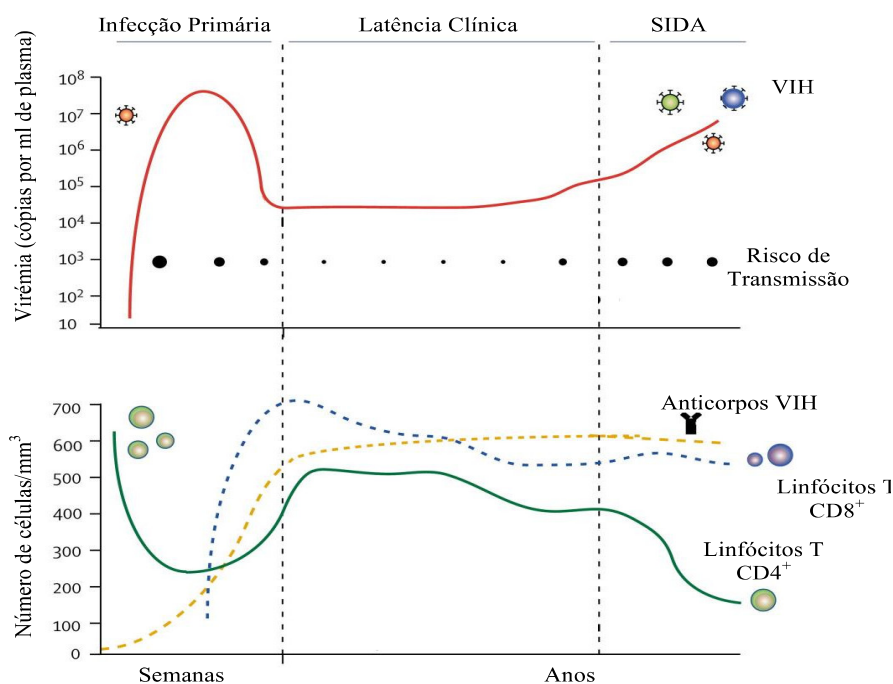
Após a infecção pelo VIH-1, e sem tratamento antirretroviral (ARV), o percurso patogénico prossegue com a instalação gradual da imunodeficiência, podendo distinguir-se em três etapas principais: fase de infecção primária ou síndrome retroviral agudo, fase assintomática ou de latência clínica e fase sintomática ou SIDA (AIDSinfo, 2017).

A infecção primária é definida como o período de tempo que decorre desde a entrada do vírus no organismo, até ao início da resposta imunológica. Após entrar no organismo, o vírus dissemina-se através dos órgãos linfóides e sistema nervoso. Durante esta fase a replicação viral não é controlada pois não existe uma resposta imunológica específica, atingindo-se um pico de virémia, uma diminuição maciça dos linfócitos T CD4+, e ausência de anticorpos VIH por volta dos 21-28 dias após infecção (Azevedo-Pereira & Lareto, 2012). Simultaneamente, o vírus instala-se nos vários reservatórios virais, principalmente nos tecidos linfóides associados às mucosas do trato gastrointestinal, estabelecendo uma infecção latente, tornando impossível a eliminação do vírus, mesmo com recurso à HAART. (Azevedo-Pereira & Lareto, 2012; Taveira et al., 2014) Ainda nesta fase, cerca de metade dos indivíduos infetados apresentam sintomatologia, geralmente um síndrome do tipo gripal designado por síndrome retroviral agudo



podendo ser confundido com mononucleose infecciosa. Os sintomas mais frequentes incluem febre, mialgia, artralgia, letargia, rash maculopapular, diarreia, faringite, úlceras na cavidade oral, perda de peso e mal-estar geral (Burrell, Howard, & Murphy, 2017; Taveira et al., 2014). O risco de transmissão nesta fase é bastante elevado, uma vez que a carga viral também se encontra bastante elevada, sendo portanto de extrema importância o diagnóstico precoce através da deteção, tanto do antígeno p24, como do genoma viral (Azevedo-Pereira & Lareto, 2012).

Após a infeção primária segue-se a fase assintomática ou de latência, onde há uma recuperação clínica. Os elevados níveis de virémia diminuem abruptamente, observando-se paralelamente um aumento do número de linfócitos T CD4<sup>+</sup>, isto deve-se ao desenvolvimento da resposta imunitária, mediada principalmente pelos linfócitos T CD8<sup>+</sup> (Azevedo-Pereira & Lareto, 2012). Atinge-se então um equilíbrio entre a replicação do vírus e a resposta imunitária, caracterizado por uma carga viral reduzida e ausência de sintomatologia, com ou sem adenopatias. Os níveis de linfócitos T CD4<sup>+</sup> mantêm-se relativamente estáveis, mas vão decrescendo gradualmente (Azevedo-Pereira & Lareto, 2012; Taveira et al., 2014). Esta fase dura, em média, 10 a 11 anos até progredir para SIDA (Burrell et al., 2017). A história natural da infeção descrita encontra-se representada na figura 3.



**Figura 3:** Progressão da infeção por VIH. Adaptado de (“HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment,” 2006)

Por fim, o sistema imunitário perde a capacidade de conter a replicação viral, alterando o equilíbrio entre o vírus e o hospedeiro, levando a uma fase de replicação acelerada e profunda imunodepressão. Esta etapa é caracterizada pelo aparecimento de infecções oportunistas de gravidade crescente, neoplasias atípicas, sintomas gerais, uma contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> geralmente inferior a 200/mm<sup>3</sup> e aumento da carga viral (Codina, Martin, & Ibarra, 2002; Melo, 2004).

### **3 Terapêutica Farmacológica**

#### **3.1 Objetivos da TARV**

De acordo com as Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH de 2016 (Vasconcelos & Oliveira, 2016), os objetivos da TARV são:

- a) Reduzir a mortalidade e morbilidade associada ao VIH;
- b) Preservar o estado de saúde, autonomia e qualidade de vida dos doentes;
- c) Restaurar e preservar a função imunitária;
- d) Maximizar a supressão duradoura e sustentada da replicação do VIH;
- e) Prevenir a transmissão do VIH.

#### **3.2 Critérios para o início da terapêutica antirretroviral**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a TARV deve ser iniciada o mais cedo possível e é recomendada a todas as pessoas infetadas pelo VIH, independentemente da contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup>. Esta recomendação baseia-se nos resultados obtidos em três ensaios clínicos, nomeadamente HPTN 052, Temprano ANRS 12136 e START (“Guideline On When To Start Antiretroviral Therapy And On Pre-exposure Prophylaxis For HIV,” 2015). Em ambos os ensaios demonstrou-se que o risco global de morbilidade severa era significativamente menor em doentes que iniciaram precocemente a terapêutica, como também o risco de evolução para SIDA, desenvolvimento de tuberculose, doenças bacterianas invasivas e sarcoma de kaposi era menor, do que os doentes que iniciaram TARV tardiamente (Eholié et al., 2016; “Guideline On When To Start Antiretroviral Therapy And On Pre-exposure Prophylaxis For HIV,” 2015; Yoshimura, 2017). No entanto, existem situações clínicas onde a urgência em iniciar a TARV é maior, nomeadamente, em caso de gravidez, presença de doenças definidoras de SIDA, doença sintomática associada à infeção VIH, hepatite B crónica ou hepatite C crónica, em doentes com idade igual ou superior a 50 anos, contagem de linfócitos T CD4<sup>+</sup> <350 células/mm<sup>3</sup> ou ARN VIH > 100.000 cópias/mL, e em caso de infeção primária (Vasconcelos & Oliveira, 2016).

### **3.3 Fármacos Antirretrovirais**

Atualmente, existe uma variedade considerável de fármacos antirretrovirais, distribuídos por seis classes diferentes, de acordo com o seu mecanismo de ação. Estas seis classes incluem os análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (N(t)ITR), os análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR), os inibidores da protease (IP), os inibidores de fusão (IF), os antagonistas do CCR5 (ICCR5) e os inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI). Existe ainda o Ritonavir e o Cobicistato que são utilizados apenas como potenciadores farmacocinéticos dos fármacos antirretrovirais (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017; U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2016).

Na tabela 1 encontram-se listados os diferentes fármacos usados em Portugal, distribuídos pela sua respetiva classe terapêutica, juntamente com o seu nome comercial e respetiva apresentação. Estão ainda disponíveis medicamentos genéricos cuja utilização pode ter um impacto significativo nos custos com o tratamento, mas não serão apresentados nas tabelas abaixo.

**Tabela 1:** Fármacos Antirretrovirais utilizados para o tratamento do VIH em Portugal. Foram considerados apenas os fármacos licenciados pelo Infarmed. Adaptado de (HHS & Nih, 2016; Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, n.d.; Vasconcelos & Oliveira, 2016)

DCI	Marca Comercial	Apresentação
<b>Análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (N(t)ITR)</b>		
<b>Abacavir (ABC)*</b>	Ziagen®	Comp. 300 mg ; Sol.oral 20 mg/ml
<b>Tenofovir Alafenamida (TAF)*</b>	Disponível só em associação com outros fármacos antirretrovirais	
<b>Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF)*</b>	Viread®	Comp. 245 mg
<b>Emtricitabina (FTC)*</b>	Emtriva®	Cáp. 200 mg ; Sol.oral 10mg/ml
<b>Lamivudina (3TC)*</b>	Epivir®	Comp. 150 mg e 300 mg ; Sol.oral 10 mg/ml
<b>Didanosina (ddI)</b>	Videx®	Comp. Despersível/mastigar de 25 mg e 100 mg
	Videx EC®	Cáp.Gastroresistentes de 125 mg, 250 mg e 400 mg
<b>Zidovudina (ZDV)*</b>	Retrovir®	Cápsulas 250 mg; Sol.oral 10 mg/ml ; Concentrado. Sol para perfusão 10 mg/ml
<b>Análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR)</b>		
<b>Efavirenz (EFV)*</b>	Stocrin®	Comp. 50 mg, 200 mg e 600 mg
<b>Etravirina (ETV)</b>	Intelence®	Comp. 100 mg e 200 mg
<b>Nevirapina (NVP)</b>	Viramune®	Comp. 200 mg ; Comp.Libert.Prolongada 400 mg ; Susp.oral 10 mg/ml
<b>Rilpivirina ( RPV)*</b>	Edurant®	Comp. 25 mg
<b>Inibidores da protease (IP)</b>		
<b>Atazanavir (ATV)</b>	Reyataz®	Cáp. 150 mg e 200 mg
<b>Darunavir (DRV)</b>	Prezista®	Comp. 400 mg, 600 mg e 800 mg
<b>Darunavir/c (DRV/c)</b>	Rezolsta®	Comp. 800 mg + 150 mg
<b>Fosamprenavir (FPV)</b>	Telzir®	Comp. 700 mg
<b>Lopinavir/r (LPV/r)</b>	kaletra®	Comp. 200 mg+50 mg e 100 mg+25 mg ; Sol.oral 8mg/ml+200 mg/ml
<b>Saquinavir (SQV)</b>	Invirase®	Comp. 500 mg
<b>Tipranavir (TPV)</b>	Aptivus®	Cáp. 250 mg
<b>Inibidores de fusão (IF)</b>		
<b>Enfuvirtida (ENF)</b>	Fuzeon®	Pó e solvente para solução injetável 90 mg/ml
<b>Antagonistas do CCR5 (ICCR5)</b>		
<b>Maraviroc (MVC)</b>	Celsentri®	Comp. 150 mg e 300 mg
<b>Inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI)</b>		
<b>Dolutegravir (DTG)*</b>	Tivicay®	Comp. 50 mg
<b>Elvitegravir (EVG)*</b>	Disponível só em associação com outros fármacos antirretrovirais	
<b>Raltegravir (RAL)</b>	Isentress®	Comp. 400 mg
*Estes fármacos também estão disponíveis em associação com outros antirretrovirais, representados na tabela 2.		
Lopinavir/r (LPV/r) - Lopinavir potenciado com Ritonavir		
Darunavir/c (DRV/c) - Darunavir potenciado com Cobicistate		

Na tabela 2 encontram-se listadas as várias coformulações em comprimido único, resultantes da associação entre dois ou mais fármacos antirretrovirais, disponíveis em Portugal.

**Tabela 2:** Associação de fármacos antirretrovirais em regime de comprimido único e formulações de dose fixa. Foram considerados apenas os fármacos licenciados pelo Infarmed. (HHS & Nih, 2016; Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P, n.d.; Vasconcelos & Oliveira, 2016)

DCI	Marca Comercial	Apresentação (Comprimido revestido por película)
<b>Regimes de Comprimido Único ( 1 toma diária ) (NNITR/N(t)ITR)</b>		
<b>RPV + FTC + TDF</b>	Eviplera®	25 mg + 200 mg + 245 mg
<b>EFV + FTC + TDF</b>	Atripla®	600 mg + 200 mg + 245 mg
<b>RPV + FTC + TAF</b>	Odefsey®	25 mg + 200 mg + 25 mg
<b>Regimes de Comprimido Único ( 1 toma diária ) (ITI/N(t)ITR)</b>		
<b>EVG/c + FTC + TDF</b>	Stribild®	150 mg/150 mg + 200 mg + 245 mg
<b>DTG + ABC + 3TC</b>	Triumeq®	50 mg + 600 mg + 300 mg
<b>EVG/c + FTC + TAF</b>	Genvoya®	150 mg/150 mg + 200 mg + 10 mg
<b>Formulações de Dose Fixa (N(t)ITR)</b>		
<b>ABC + 3TC</b>	kivexa®	600 mg + 300 mg
<b>ABC + 3TC + ZDV</b>	Trizivir®	300 mg + 150 mg + 300 mg
<b>FTC + TDF</b>	Truvada®	200 mg + 245 mg
<b>FTC + TAF</b>	Descovy®	200 mg + 10 mg e 200 mg + 25 mg
<b>3TC + ZDV</b>	Combivir®	150 mg + 300 mg

### 3.4 Recomendações Terapêuticas

De acordo com as recomendações portuguesas para o início da terapêutica antirretroviral em doentes adultos e adolescentes infetados pelo VIH-1 (Vasconcelos & Oliveira, 2016), o regime terapêutico deve ser baseado na utilização de combinações triplas constituídas, preferencialmente, por pelo menos um ITI, um NNITR ou um inibidor da protease potenciado (IP/r) (coluna A) associado a uma das coformulações de N(t)ITR (coluna B) (Ver Tabela 3).

**Tabela 3:** Regimes recomendados para o início da terapêutica antirretroviral em doentes adultos e adolescentes com infeção por VIH-1. Adaptado de (Vasconcelos & Oliveira, 2016)

A		B
Preferencial	Alternativo	Preferencial
<b>ITI</b>		<b>N(t)ITR</b>
DTG RAL		TDF/FCT ABC/3TC
EVG/c		TDF/FCT
<b>NNITR</b>		<b>N(t)ITR</b>
RPV	EFV	TDF/FTC ABC/3TC
<b>IP/r *</b>		<b>N(t)ITR</b>
	DRV/r ATV/r	TDF/FCT ABC/3TC
<p>* Os IP/r estão apenas recomendados para doentes intolerantes, com contradição para fazer ITI ou NNITR ou para aqueles cuja complexidade e particularidade da situação clínica assim o exijam.</p> <p>1) ABC está contraindicado em doentes HLA-B*5701 positivo. O alelo HLA-B*5701 é uma variação genética humana específica, que está associada a maior susceptibilidade de vir a desenvolver uma reação de hipersensibilidade ao ABC.</p> <p>2) ABC/3TC é recomenda a doentes com carga viral basal &lt;100 000 cópias/mL, excepto na combinação com DTG.</p> <p>3) RPV é apenas recomendada se a carga viral basal &lt; 100 000 cópias/mL .</p>		

No entanto, é necessário ter em atenção que em situações particulares baseadas nas características e necessidades individuais de cada doente, o regime proposto pode não ser o preferencial, optando-se, nesse caso, por um regime alternativo considerado adequado que deve ser devidamente justificado (Vasconcelos & Oliveira, 2016). Outros regimes disponíveis alternativos ao recomendado, como também fármacos e associações de fármacos não recomendadas ou limitadas a utilização em situações específicas estão disponíveis no anexo 1. Quanto às recomendações sobre a abordagem terapêutica em doentes infetados por VIH e outras coinfeções, como hepatites virais e tuberculose, estas estão disponíveis nas Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 emitidas em 2016 pela DGS (Vasconcelos & Oliveira, 2016).

No caso de ocorrer falência virológica, definida como carga viral superior a 50 cópias/mL, em duas determinações consecutivas separadas no mínimo por 15 dias, num doente sob TARV há pelos menos 6 meses, é necessário ter em conta o historial do tratamento farmacológico, o perfil de resistências e fatores como adesão subótima,

interações farmacológicas e tolerabilidade (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017; Vasconcelos & Oliveira, 2016). Caso seja necessário instituir novo regime terapêutico devido a presença de mutações de resistência, recomenda-se a utilização de preferencialmente três fármacos ativos, utilizando pelo menos um fármaco cuja classe terapêutica não tenha sido utilizada anteriormente (Vasconcelos & Oliveira, 2016).

Em doentes com carga viral suprimida (carga viral inferior a 50 cópias/mL), é indicada a mudança de TARV para simplificação do regime, por intolerância a algum dos fármacos usados ou para evitar interações medicamentosas. No caso de mudança de TARV para simplificação do regime terapêutico, as intervenções consistem na redução do número de comprimidos e/ou número de doses. Na mudança de TARV por intolerância ou para evitar interações, a abordagem consiste na substituição de classes terapêuticas (Vasconcelos & Oliveira, 2016).

Independentemente do regime terapêutico escolhido e sempre que possível, é preferível a utilização de coformulações em comprimido único (ver tabela 2) desde que, a sua utilização seja considerada benéfica em termos de adesão e que represente um custo semelhante em relação às mesmas substâncias ativas consideradas individualmente (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2015, 2016; WHO, 2016). No caso de existirem alternativas genéricas para os fármacos escolhidos para o regime terapêutico do doente, é preferível a utilização dos genéricos desde que não apresentem efetividade inferior e mais efeitos adversos (Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, 2015, 2016).

### **3.5 Monitorização dos doentes infetados pelo VIH-1**

Para uma avaliação correta dos doentes infetados pelo VIH, é de extrema importância proceder a vários testes laboratoriais, tanto antes como depois de iniciar a TARV. Estes testes têm como principal objetivo ajudar na escolha do regime mais adequado, mas também, avaliar a efetividade virológica e imunológica da terapêutica e monitorizar parâmetros laboratoriais anómalos que podem estar associados aos fármacos antirretrovirais. Para avaliar a resposta ao tratamento antirretroviral e a progressão da



doença, são principalmente usados dois marcadores: a carga viral (RNA VIH) e os linfócitos T CD4 (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017; Schafer et al., 2016).

A contagem dos linfócitos T CD4 é o mais importante indicador da função imunitária do doente, sendo um forte preditor da progressão da doença. É especialmente útil antes do início da TARV. A carga viral é o mais importante indicador da resposta à TARV, sendo usado principalmente para monitorizar a efetividade da terapêutica depois de iniciada a TARV. Os testes de resistência devem ser utilizados para auxiliar na escolha do regime terapêutico inicial, em caso de mudança da TARV e falência virológica. O teste de tropismo viral deve ser realizado antes de iniciar o tratamento com um antagonista do CCR5, ou quando ocorre falência virológica enquanto o doente faz TARV com um antagonista do CCR5. A pesquisa do alelo HLA-B\*5701 deve ser efetuada antes do início da terapêutica com abacavir (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017).

Na tabela 4, são apresentados apenas alguns dos testes laboratoriais recomendados para a monitorização do doente infetado pelo VIH antes e após o início da TARV, indicando também em que situações e com que frequência se devem realizar.

**Tabela 4:** Programa de testes laboratoriais para monitorização do doente VIH positivo antes e após o início da TARV. Adaptado de (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017)

Altura adequada e Frequência dos testes laboratoriais	Teste Laboratorial					
	Rastreio Laboratorial do VIH	Contagem Linfócitos T CD4	Carga Viral VIH	Teste de Resistência	Pesquisa de HLA-B*5701	Teste de Tropismo Viral
Entrada nos Serviços Hospitalares	X a)	X	X	X		
Início ou Mudança de TARV		X	X	X	X b)	X c)
2 a 8 semanas após iniciação ou Modificação da TARV			X			
A cada 3 a 6 Meses		X d)	X			
A cada 6 Meses			X			
A cada 12 Meses		X e)				
Falência Terapêutica		X	X	X		X f)
Clinicamente Indicado		X	X	X		X
Se início da TARV tardio		X g)	X h)	X		
a) Se o diagnóstico não tiver sido confirmado b) Se considerar ABC c) Se considerar Antagonista do CCR5 d) Durante os primeiros 2 anos de TARV, se virémia aumentar durante a TARV ou contagem de T CD4 <300 células/mm <sup>3</sup> e) Após 2 anos de TARV com carga viral suprimida constante f) Se considerar Antagonista do CCR5 ou se falência ocorrer enquanto doente faz TARV com Antagonista do CCR5 g) A cada 3 a 6 meses h) Opcional						

## **4 Cuidados Farmacêuticos**

O conceito de Cuidados Farmacêuticos foi introduzido em 1990 por Hepler e Strand, e é definido como “a dispensa responsável da terapêutica farmacológica com o objetivo de alcançar resultados definitivos que representem uma melhoria na qualidade de vida do doente”. Estes resultados, segundo Hepler e Strand, poderão ser “a cura de uma doença, a eliminação ou redução da sintomatologia do doente, interrupção ou abrandamento do processo patológico ou a prevenção de uma doença ou sintomatologia”. Este conceito surgiu devido à elevada taxa de mortalidade e morbilidade associadas ao uso dos fármacos que poderiam ser prevenidas, uma vez que as suas causas são previsíveis. Mediante este conceito, o farmacêutico coopera com o doente e com outros profissionais de saúde na criação, implementação e monitorização de um plano farmacoterapêutico cujo objetivo é criar resultados positivos para o doente. Segundo os autores, os Cuidados Farmacêuticos assentavam em três atividades primordiais: identificação, resolução e prevenção de Problemas Relacionados com os Medicamentos (PRM) (Hepler & Strand, 1990).

Atualmente, o conceito de Cuidados Farmacêuticos é ligeiramente diferente e mais abrangente, pois engloba todas as atividades desenvolvidas pelo farmacêutico, orientadas para a melhoria da qualidade de vida do doente (Sabater Hernández, Milena Silva Castro, & José Faus Dáder, 2009). Insere-se neste conceito, a indicação farmacêutica de medicamentos não sujeitos a receita médica, dispensa ativa de medicamentos, farmacovigilância, educação para a saúde, acompanhamento farmacoterapêutico e todas as outras atividades cujo princípio se foca no uso racional do medicamento (del Val Díez Rodríguez & Martín Sobrino, 2002; Lopes et al., 2008).

Estão disponíveis vários estudos sobre o impacto das intervenções farmacêuticas nos doentes infetados pelo VIH que demonstram que o envolvimento do farmacêutico na gestão da infeção está associado a resultados positivos como: aumento da adesão ao tratamento antirretroviral, maior redução da carga viral, melhor resposta dos linfócitos T CD4+, diminuição dos problemas relacionados com a medicação e regimes

terapêuticos mais simples (Molino, Carnevale, Rodrigues, Moriel, & Mazzola, 2017; Nevo et al., 2015; Saberi, Dong, Johnson, Greenblatt, & Cocohoba, 2012; Schafer et al., 2016). Estes resultados são possíveis devido às funções inerentes ao farmacêutico, como ajudar a equipa médica na escolha do regime terapêutico mais adequado, monitorizar a resposta ao tratamento, detetar e prevenir interações e efeitos adversos, aconselhar o doente sobre estratégias de promoção da adesão, fornecer informação sobre a correta administração dos fármacos, e identificar oportunidades de simplificação da terapêutica (Saberi et al., 2012; Schafer et al., 2016).

## **4.1 Acompanhamento Farmacoterapêutico**

### **4.1.1 Conceito de Acompanhamento Farmacoterapêutico**

O Acompanhamento Farmacoterapêutico (AFT) é definido como “o serviço profissional que tem como objetivo detetar problemas relacionados com medicamentos (PRM), para prevenir e resolver os resultados negativos associados à medicação (RNM). Este serviço implica um compromisso e deve ser disponibilizado de um modo contínuo, sistemático e documentado, em colaboração com o doente e com os profissionais de saúde, com a finalidade de atingir resultados específicos que melhorem a qualidade de vida do doente” (Sabater Hernández et al., 2009). Para alguns autores, o conceito inicial de Cuidados Farmacêuticos introduzido por Hepler e Strand, é reconhecido como o conceito de AFT (Lopes et al., 2008).

Em suma, o AFT é uma atividade que tem como objetivo garantir a maior efetividade e segurança da terapêutica, sendo que o farmacêutico, enquanto profissional de saúde especializado no medicamento, surge como uma mais valia na terapêutica do doente, sendo o mais qualificado para realizar o AFT (Sabater Hernández et al., 2009). No entanto, deve salientar-se que o AFT não constitui uma tentativa de invadir as competências dos outros profissionais de saúde, sendo indispensável a colaboração interdisciplinar de maneira a garantir uma intervenção global e completa. No entanto, a elevada mortalidade e morbilidade inerente ao uso de medicamentos, faz com que seja imperativa a participação do farmacêutico, sendo uma responsabilidade tanto ética como legal (del Val Díez Rodríguez & Martín Sobrino, 2002; Estatuto da Ordem dos farmacêuticos, 2001).

A aplicação do AFT nos doentes infetados pelo VIH torna-se crucial, uma vez que, neste grupo de doentes a ocorrência de RNM é elevada, diminuindo a qualidade de vida do doente. A elevada incidência de RNM nestes doentes deve-se a particularidades da infeção e da sua terapêutica, nomeadamente esquemas terapêuticos complexos, insuficiente adesão ao tratamento, interações fármaco-fármaco e fármaco-alimento, reações adversas, comorbilidades e desenvolvimento de resistências (“HIV pharmaceutical care in primary healthcare: Improvement in CD4 count and reduction in drug-related problems,” 2017; Lopes et al., 2008).

É então necessário um profundo entendimento, por parte do farmacêutico, da farmacoterapia e fisiopatologia da infeção VIH-1 mas também da metodologia que irá utilizar para conseguir prestar ao doente o melhor AFT possível (Cerdá, 2004).

#### **4.1.2 Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) e Resultados Negativos associados à Medicação (RNM)**

##### **4.1.2.1 Evolução dos conceitos de PRM e RNM**

O conceito de “Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM)”, tal como o conceito de Cuidados Farmacêuticos, surgiu em 1990. Ao longo do tempo, este conceito foi sofrendo várias alterações sendo que, inicialmente PRM era definido como “a experiência indesejável do doente, que envolve a terapêutica farmacológica e que interfere real ou potencialmente com os resultados desejados pelo doente” (Comité de Consenso, 2007; Strand, Morley, Cipolle, Ramsey, & Lamsam, 1990).

Posteriormente, em 1998, no Primeiro Consenso de Granada, o “Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada” adotou e adaptou o conceito inicial de PRM e a sua classificação (ver tabela 7) (Comité de Consenso, 2007).

**Tabela 5:** Classificação de PRM de acordo com o Consenso de Granada de 1998. Adaptado de (Comité de Consenso, 2007)

<b>Definição de PRM de acordo com o Primeiro Consenso de Granada de 1998.</b>
"Um PRM é um problema de saúde associado à farmacoterapia e que interfere ou pode interferir com os resultados de saúde esperados pelo doente. Entende-se por Problema de Saúde, todo aquele que requer ou pode requerer a intervenção por um profissional de saúde ou o próprio doente."
<b>Classificação de PRM de acordo com o Primeiro Consenso de Granada de 1998.</b>
<b>Indicação</b>
PRM 1 - "O doente não utiliza os medicamentos que necessita"
PRM 2 - "O doente utiliza medicamentos que não necessita"
<b>Efetividade</b>
PRM 3 - "O doente utiliza medicamentos que estão mal selecionados"
PRM 4 - "O doente utiliza uma dose, intervalo de administração ou duração do tratamento inferior ao que necessita"
<b>Segurança</b>
PRM 5 - "O doente utiliza uma dose, intervalo de administração ou duração do tratamento superior ao que necessita"
PRM 6 - "O doente utiliza um medicamento que lhe provoca uma reação adversa"

Contudo, surgiram diferentes interpretações e opiniões controversas sobre o conceito e classificação propostos, o que levou a que fosse feita uma nova revisão em 2002, no Segundo Consenso de Granada. Perante a nova definição, um Problema de Saúde (PS) é “qualquer queixa, observação ou facto que o doente e/ou o médico identificam como um desvio à normalidade e que afetou, possa afetar ou afete a capacidade funcional do doente” e PRM são “problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, devido à farmacoterapia, provocados por diversas causas que conduzem ao não alcance do objetivo terapêutico ou ao aparecimento de efeitos não desejados” (Comité de Consenso, 2002).

Apesar da nova definição proposta poder parecer idêntica à proposta no Primeiro Consenso de Granada, existem diferenças notórias, nomeadamente na retificação e explicitação, de que os PRM são, de facto, problemas de saúde que levam, não a um resultado, mas sim a um resultado negativo na saúde do doente (Comité de Consenso, 2007).

A nova classificação instituída após o Segundo Consenso de Granada encontra-se na tabela abaixo (tabela 8).

**Tabela 6:** Classificação de PRM de acordo com o Segundo Consenso de Granada. Adaptado de (Comité de Consenso, 2002)

<b>Classificação de PRM de acordo com o Segundo Consenso de Granada.</b>
<b>Necessidade</b>
<b>PRM 1</b> - "O doente sofre de um PS como consequência de não receber um medicamento que necessita"
<b>PRM 2</b> - "O doente sofre de um PS como consequência de receber um medicamento que não necessita"
<b>Efetividade</b>
<b>PRM 3</b> - "O doente sofre de um PS como consequência de uma inefetividade não quantitativa da medicação"
<b>PRM 4</b> - "O doente sofre de um PS como consequência de uma inefetividade quantitativa da medicação"
<b>Segurança</b>
<b>PRM 5</b> - "O doente sofre de um PS como consequência de uma insegurança não quantitativa de um medicamento"
<b>PRM 6</b> - "O doente sofre de um PS como consequência de uma insegurança quantitativa de um medicamento"

De acordo com este Consenso, um fármaco é necessário quando foi prescrito ou indicado para um PS específico apresentado pelo doente, é inefetivo quando não atinge os objetivos terapêuticos previstos e não é seguro quando causa ou agrava um PS (Comité de Consenso, 2002). Após a aplicação da definição e classificação deste consenso, os resultados obtidos na prática clínica caracterizavam-se por serem mais precisos e homogêneos, contudo a definição de PRM como resultados negativos era comumente confundida com causas de PS, pelo que era necessário uma nova revisão (Comité de Consenso, 2007).

Em 2007, no Terceiro Consenso de Granada, a definição de PRM anteriormente utilizada passa a ser designada por Resultados Negativos associados à Medicação (RNM). Neste consenso, os PRM constituem as causas de RNM, sendo definidos como “todas as situações que durante o processo de utilização dos medicamentos pode causar o aparecimento de um RNM” (Comité de Consenso, 2007).

Neste Consenso, foram ainda exemplificados vários PRM possíveis de causar RNM (Comité de Consenso, 2007):

- a) Administração incorreta de um medicamento;

- b) Características pessoais do doente;
- c) Conservação dos medicamentos inadequada;
- d) Existência de contraindicações;
- e) Dose, esquema ou duração da terapêutica não adequada;
- f) Utilização de medicamentos com efeito terapêutico idêntico (duplicação);
- g) Erros na dispensa e prescrição de fármacos;
- h) Não adesão à terapêutica;
- i) Interações farmacológicas;
- j) Outras patologias concomitantes que afetem o tratamento;
- k) Possibilidade de efeitos adversos;
- l) Outros.

Portanto, quando os objetivos terapêuticos não são atingidos ou quando, devido à utilização de um medicamento, surge um novo problema de saúde, estamos perante um RNM. Na tabela 9 encontra-se a definição de RNM e sua classificação de acordo com o Terceiro Consenso de Granada, a qual ainda hoje é usada .

**Tabela 7:** Definição e classificação de RNM de acordo com o Terceiro Consenso de Granada. Adaptado de (Comité de Consenso, 2007)

<b>Definição de RNM de acordo com o Terceiro Consenso de Granada.</b>
"RNM são resultados na saúde do doente não adequados ao objetivo da farmacoterapia, associados à utilização ou não utilização de medicamentos"
<b>Classificação de RNM de acordo com o Terceiro Consenso de Granada.</b>
<b>Necessidade</b>
<b>Problema de saúde não tratado</b> - "O doente sofre de um PS associado ao facto de não receber a medicação que necessita"
<b>Efeito de medicamento não necessário</b> - "O doente sofre de um PS associado ao facto de receber um medicamento que não necessita"
<b>Efetividade</b>
<b>Inefetividade não quantitativa</b> - "O doente sofre de um PS associado a uma inefetividade não quantitativa da medicação"
<b>Inefetividade quantitativa</b> - "O doente sofre de um PS associado a uma inefetividade quantitativa da medicação"
<b>Segurança</b>
<b>Insegurança não quantitativa</b> - "O doente sofre de um PS associado a uma insegurança não quantitativa de um medicamento"
<b>Insegurança quantitativa</b> - "O doente sofre de um PS associado a uma insegurança quantitativa de um medicamento"



#### **4.1.2.2 O farmacêutico na gestão dos PRM mais comuns na infeção VIH**

Vários estudos, cujo objetivo era avaliar a frequência de RNM em contexto hospitalar nos doentes infetados pelo VIH, demonstraram que neste grupo de doentes a ocorrência de RNM era bastante elevada. Entre os PRM mais comuns que levam ao aparecimento de RNM nestes doentes, destacam-se a prescrição de doses inapropriadas (inferiores ou superiores ao recomendado), interações medicamentosas entre os fármacos antirretrovirais e outros medicamentos, efeitos adversos e omissão de doses (insuficiente adesão à terapêutica) (Carcelero et al., 2011; “HIV pharmaceutical care in primary healthcare: Improvement in CD4 count and reduction in drug-related problems,” 2017; Mok & Minson, 2008).

##### **a) Insuficiente adesão à TARV**

Segundo a OMS, a adesão à terapêutica define-se como “a extensão em que o comportamento de um indivíduo – tomar a medicação, seguir uma dieta ou executar mudanças no estilo de vida está de acordo com as recomendações de um profissional de saúde” (World Health Organization, 2003). A adesão à terapêutica na infeção VIH é um dos fatores determinantes para o sucesso da terapêutica antirretroviral. Ao contrário do que acontece noutras patologias crónicas, particularidades associadas ao VIH, como a rápida replicação e capacidade mutagénica do vírus, fazem com que seja necessário elevados níveis de adesão (superior a 95%) para atingir a supressão duradoura da carga viral (Mok & Minson, 2008; World Health Organization, 2003, 2007).

A não adesão ao tratamento acarreta consequências, não só para o próprio doente, mas também a nível da saúde pública e economia. No caso dos doentes VIH positivos, a insuficiente adesão leva a níveis subterapêuticos dos fármacos levando a falência terapêutica, a um risco acrescido de progressão para SIDA, mas também ao desenvolvimento de resistências que facilmente são transmitidas a outros doentes, além de desenvolverem resistências cruzadas entre fármacos da mesma classe terapêutica, o

que vai restringir a sua limitação em futuros regimes terapêuticos (Lopes et al., 2008; Tseng et al., 2012).

São vários os fatores que podem condicionar a adesão à TARV, desde fatores individuais relacionados com o doente, ao regime terapêutico e serviços de saúde (Ver tabela 5) (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017).

**Tabela 8:** Fatores condicionantes na adesão à terapêutica antirretroviral. Adaptado de (Panel de expertos SPNS/SEFH/GESIDA, 2008; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017)

Doente	Regime Terapêutico	Serviços de Saúde
<ul style="list-style-type: none"><li>• Esquecimento</li><li>• Depressão</li><li>• Outras perturbações mentais</li><li>• Abuso de substâncias</li><li>• Administração incorreta</li><li>• Ausência de suporte familiar/social</li><li>• Estigma</li><li>• Doente assintomático</li><li>• Estilo de vida</li><li>• Variações na rotina</li><li>• Baixa literacia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Esquema posológico complexo</li><li>• Efeitos adversos</li><li>• Restrições alimentares</li><li>• Características dos fármacos (sabor desagradável, tamanho)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Custos indiretos do tratamento</li><li>• Tempo de espera longo</li><li>• Horários não compatíveis</li><li>• Relação doente-profissional de saúde</li></ul>

Para promover a adesão à terapêutica, o farmacêutico deve detetar e avaliar precocemente possíveis barreiras à adesão e, em conjunto com o doente, encontrar soluções que vão de encontro às suas necessidades (Schafer et al., 2016).

É de extrema importância que ao iniciar a TARV, o doente receba e compreenda toda a informação necessária sobre a sua patologia, especialmente os objetivos da TARV, a importância da adesão à terapêutica, o esquema posológico e potenciais efeitos adversos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017).

Na tabela 6 são apresentadas várias estratégias para promover a adesão à terapêutica de acordo com os seus fatores condicionantes.

**Tabela 9:** Estratégias de promoção da adesão à TARV, de acordo com fatores relacionados com o doente, regime terapêutico, serviços e profissional de saúde. Adaptado de (Cervero, Torres, Agud, Pastor, & Jurdado, 2016; Vasconcelos & Oliveira, 2016; Waters et al., 2016)

<b>Fatores relacionados com o doente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Incentivar o uso de auxiliares de memória (ex: Lembretes)</li> <li>⇒ Referenciar para consultas de psicologia ou psiquiatria;</li> <li>⇒ Intervenção educacional ao doente;</li> <li>⇒ Proporcionar apoio social;</li> <li>⇒ Individualizar a terapêutica de acordo com o estilo de vida do doente;</li> <li>⇒ Planear antecipadamente variações previsíveis na rotina;</li> <li>⇒ Referenciar para grupos de apoio.</li> </ul>
<b>Fatores relacionados com o regime terapêutico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Simplificação do regime terapêutico;</li> <li>⇒ Avaliação e gestão dos efeitos adversos;</li> <li>⇒ Ajustar as restrições alimentares;</li> <li>⇒ Intervenção educacional ao doente;</li> <li>⇒ Sugestões para ajudar na deglutição e mascarar o sabor.</li> </ul>
<b>Fatores relacionados com os serviços e profissional de saúde</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>⇒ Alargar o horário de funcionamento dos serviços;</li> <li>⇒ Proporcionar apoio social;</li> <li>⇒ Desenvolvimento da relação doente-profissional de saúde;</li> <li>⇒ Aumentar o tempo da consulta e período entre elas (por exemplo para diminuir custos associados a deslocação).</li> </ul>

## b) Efeitos Adversos

Os vários benefícios resultantes da TARV, como a supressão viral e a melhoria da função imunitária, superam largamente os riscos associados aos efeitos adversos (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017). No entanto, os efeitos adversos associados aos fármacos antirretrovirais ocorrem frequentemente e têm repercussão negativa na qualidade de vida do doente, constituindo a principal causa da descontinuação e mudança da terapêutica, como também da não adesão ao tratamento (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017; Tseng et al., 2012).

Os efeitos adversos dos antirretrovirais podem ser graves e incluem reações de hipersensibilidade, toxicidade mitocondrial da qual resulta acidose láctica, cardiomiopatia, pancreatite, esteatose hepática, lipodistrofia entre outros. Estes efeitos,

apesar de serem graves, são menos frequentes. Os efeitos adversos mais frequentes e normalmente menos graves, incluem diarreia, náuseas, efeitos a nível do sistema nervoso central, como cefaleias, e rash cutâneo (Lopes et al., 2008; Pimenta De Souza-Fundação, Cruz, & Luiza-Fundação, 2010; Tseng et al., 2012).

Após a identificação do fármaco ou fármacos potenciais causadores do efeito adverso indesejável, a sua gestão pode incluir a adição de um novo medicamento para tratar o efeito adverso, descontinuação do(s) fármaco(s) suspeito(s) e/ou substituição por outro fármaco menos tóxico mas igualmente efetivo. O farmacêutico como profissional do medicamento, deve detetar, prevenir e resolver/atenuar os efeitos adversos associados aos fármacos antirretrovirais (Schafer et al., 2016; Tseng et al., 2012).

Na tabela abaixo indicada, encontram-se os efeitos adversos comuns e/ou severos associados aos diferentes fármacos antirretrovirais.

**Tabela 10:** Efeitos adversos comuns e/ou severos associados aos diferentes fármacos antirretrovirais. Adaptado de (European AIDS Clinical Society (EACS), 2017; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017)

	Pele	Sistema Digestivo	Hepáticos	Cardiovasculares	Músculo Esqueléticos	Genito-Urinários	Sistema Nervoso	Gordura Corporal	Metabólicos	Outros
<b>N(θ)ITR</b>										
<b>ABC</b>	Rash	Náuseas, Diarreia		Doença isquémica cardíaca						Reação de hipersensibilidade sistémica (RHS) (HLA B*5701 dependente)
<b>ZDV</b>	Pigmentação das unhas	Náuseas	Esteatose		Miopatia, Rabdomiólise			Lipodistrofia	Dislipidémia, Acidose láctica	Anémia, Síndrome Steven-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica
<b>ddl</b>		Náuseas Pancreatite	Esteatose, Fibrose	Doença isquémica cardíaca			Neuropatia periférica		Acidose láctica	
<b>3TC</b>										
<b>FTC</b>										
<b>TDF</b>			Hepatite		↓DMO, Osteomalacia ↑Risco Fratura	↓ TFG, Síndrome de Fanconi				
<b>TAF</b>										
<b>NNITR</b>										
<b>EFV</b>	Rash		Hepatite				Depressão, Alterações de sono, Cefaleias, Ideação suicida		Dislipidémia, Ginecomastia	↓25 (OH) vitamina D plasmática, Síndrome Steven-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica
<b>ETV</b>	Rash									Síndrome Steven-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica

(Continuação na página seguinte)

	Pele	Sistema Digestivo	Hepáticos	Cardiovasculares	Músculo Esqueléticos	Genito-Urinários	Sistema Nervoso	Gordura Corporal	Metabólicos	Outros
IP										
ATV	Rash	Náuseas, Diarreia	Hiperbilirrubinémia, Icterícia, Colelitíase			↓ TFG, Nefrolitíase			Dislipidémia	
DRV	Rash			Doença isquémica cardíaca		Nefrolitíase			Dislipidémia	
FPV	Rash			Doença isquémica cardíaca					Dislipidémia	
SQV									Dislipidémia	
TPV	Rash			Hepatite			Hemorragia intracraniana		Dislipidémia	
LPV	Rash				Doença isquémica cardíaca		↓ TFG		Dislipidémia	
IF										
ENF	Induração do local de injeção									Hipersensibilidade
ITI										
RAL	Rash	Náuseas			Miopatia, Rabdomiólise		Alterações do sono, Cefaleias			RHS, Síndroma Steven-Johnson, Necrólise epidérmica tóxica
DTG	Rash		Náuseas			↓ TFG	Alterações do sono, Cefaleias			RHS (<1%)
EVG	Rash	Náuseas, Diarreia	Hiperbilirrubinémia			↓ TFG	Alterações do sono, Cefaleias		Dislipidémia	
ICCR5										
MVC	Rash		Hepatite							

A **vermelho** – Efeitos graves (Eventos que podem colocar em risco a vida do doente e constituem uma emergência médica).

Os efeitos adversos inseridos na tabela anterior não são exaustivos, apenas estão representados os mais comuns e/ou severos com relação causal mais importante.

Náuseas, diarreia e rash são os efeitos adversos mais observados em doentes sob TARV, estes sintomas são indicados para os ARV com possível relação causal.

c) Interações Medicamentosas

Além da infecção pelo VIH, vários doentes apresentam concomitantemente outras patologias que requerem tratamento. Comorbilidades como, doenças cardiovasculares, doenças gastrointestinais, doença renal, dislipidémia, hipertensão arterial, diabetes mellitus e osteoporose, podem estar associadas, não só a efeitos a longo prazo da TARV ou da própria infecção pelo VIH, mas também ao facto destes doentes viverem mais tempo, resultado da evolução da TARV com fármacos mais seguros e de elevada potência (Cervero et al., 2016; Tseng et al., 2012). As interações farmacocinéticas entre os fármacos antirretrovirais e outros fármacos concomitantes são comuns, e podem provocar uma variação das suas concentrações, podendo levar consequentemente ao aumento da toxicidade ou à diminuição da resposta terapêutica. As interações farmacocinéticas resultam de alterações na absorção, metabolização ou eliminação dos fármacos, sendo que as interações a nível metabólico são as mais prevalentes (“Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana,” 2017; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017; Tseng et al., 2012).

De maneira a garantir a segurança e eficácia da terapêutica antirretroviral e de outras terapêuticas concomitantes, o farmacêutico deve avaliar potenciais interações medicamentosas e determinar o seu significado clínico, tendo em conta, não só os fármacos prescritos, mas também medicamentos não sujeitos a receita médica, drogas recreativas e suplementos (Schafer et al., 2016).

Na tabela abaixo indicada, encontram-se as interações medicamentosas entre os fármacos ARV e determinados fármacos coadjuvantes que são frequentemente utilizados. Por não ser uma tabela exaustiva, não dispensa a consulta de outras fontes credíveis.

**Tabela 11:** Interações medicamentosas entre os fármacos antirretrovirais e outros medicamentos coadjuvantes frequentemente prescritos. Adaptado de (European AIDS Clinical Society (EACS), 2017; “MICROMEDEX®”, n.d.; University of Liverpool, n.d.)

Fármacos Antirretrovirais																					
	ATV/r	DVR/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ddI	FPV	SQV	TPV
Atorvastatina	↑	↑	↑490 %	↓43%	↑37 %	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Fluvastatina	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Pravastatina	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↑
Rosuvastatina	↑213 %	↑48%	↑107 %	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38 %	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Sinvastatina	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Amlodipina	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
Diltiazem	↑	↑	↑	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
Metoprolol	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Verapamil	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔	↑	↑	↑
Varfarina	↑or↓	↓	↓	↑or↓	↑	↑or↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Diazepam	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Midazolam (oral)	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Triazolam	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Escitalopram	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	E	↑
Mirtazapina	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Paroxetina	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓50 %	↑	↑
Setralina	↓	↓49%	↓	↓39%	↔	↔	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓49 %	↑
Bupropiona	↓	↔	↓57%	↓55%	↔	↔	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↓

(Continuação na página seguinte)



Fármacos Antirretrovirais																					
	ATV/r	DVR/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	ddI	FPV	SQV	TPV
Primozida	↑	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Carbamazepina	↑D	↑	↑D	↓27% D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	D	↔	↑	↔	D	D	D
Lamotrigina	↑32%	↑	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↓
Fenitoína	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	D	↔	↓	↔	E	D	D
Clarithromicina	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	D	↔	↔	↔	E
Fluconazol	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E?	↔	E74%	↔	↔	↔	↔
Itraconazol	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	↔	↔	↑	↑E	↑E
Rifabutina	↑	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Rifampicina	D72%	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54%	D	D40%	D	↔	↔	D	↔	D47%	↔	D	D	D
Voriconazol	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔
Antiácidos	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Alfuzosina	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Beclometasona	↑	↓11%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Buprenorfina	↑67%	↑	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↓
Budesonida	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Der. Ergotamina	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Etinilestradiol	↓19%	↓44%	↓2%	↔	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↓
Fluticasona	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑
Metadona	↓	↓16%	↓53%	↓52%	↑6%	↓50%	↓16%	↔	↔	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	E29-43%	↓	↓	↓	↓50%
Salmeterol	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑

Continuação na página seguinte

(Continuação na página seguinte)

Fármacos Antirretrovirais															
	ATV/r	DVR/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF
	ATV/r	DVR/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF
Sildenafil	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
Ext. oleo de erva são João	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D?	↔	↔	↔	D
Varenciclina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda de símbolos:

- ↑ - Potencial elevação da exposição aos fármacos não ARV;
  - ↓ - Potencial diminuição da exposição aos fármacos não ARV;
  - D - Potencial diminuição da exposição de um fármaco ARV;
  - E - Potencial elevação da exposição de um fármaco ARV;
- Os números referem-se à diminuição/aumento da AUC.

Legenda de cores:

- Interação potencial;
- Interação não esperada ou interação sem relevância clínica;
- Estes fármacos não devem ser administrados juntos.

d) Doses Inapropriadas

O farmacêutico deve estar familiarizado com as recomendações posológicas dos fármacos antirretrovirais de maneira a conseguir reconhecer doses inapropriadas antes da dispensa dos fármacos. É igualmente relevante saber fazer o ajuste posológico em caso de insuficiência renal (IR) e insuficiência hepática (IH) (Mok & Minson, 2008; Schafer et al., 2016).

**Tabela 12:** Posologias recomendadas habitualmente e ajustadas em caso de Insuficiência Renal e Hepática. Adaptado de (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents., 2017; Waters et al., 2016)

	Dose Diária Recomendada	Dose Diária Recomendada em Insuficiência Renal (IR)				Dose Diária Recomendada em Insuficiência Hepática (IH)		
Análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (N(t)ITR)								
ABC	300 mg PO BID ou 600 mg PO OD	Não é necessário ajuste de dose				IH ligeira: 200 mg PO BID		
						IH moderada/grave: Contraindicado		
ddI	Comp. Disp / Cáps. EC:  Se peso ≥ 60 Kg: 400 mg PO OD  Se peso < 60 kg: 250 mg PO OD	Dose OD				Não é necessário ajuste de dose		
		CrCl (mL/min)	≥ 60 Kg (mg)		< 60 kg (mg)			
			Comp . Disp	Cáps . EC	Comp . Disp		Cáps. EC	
			30 a 59	200	200		150	150
			10 a 29	150	150		100	100
		<10/HD/DP CA	100	100	75		75	
FTC	Cáps: 200 mg PO OD  Sol.oral: 240 mg (24mL) PO OD	CrCl (mL/min)	Cáps.		Sol.oral		Sem recomendação de ajuste de dose ( sem dados)	
		30 a 49	200 mg q48h		120 mg q24h			
		15 a 29	200 mg q72h		80 mg q24h			
		<15/HD*	200 mg q96h		60 mg q24h			
3TC	300 mg PO OD ou 150 mg PO BID	CrCl (mL/min)	Dose				Não é necessário ajuste de dose	
		30 a 49	150 mg q24h					
		15 a 29	1ºDia 150 mg, seguintes 100 mg q24h					
		5 a 14	1ºDia 150 mg, seguintes 50 mg q24h					
		<5 /HD*	1ºDia 150 mg, seguintes 25 mg q24h					

(Continua na página seguinte)

	Dose Diária Recomendada	Dose Diária Recomendada em Insuficiência Renal (IR)	Dose Diária Recomendada em Insuficiência Hepática (IH)	
Análogos dos nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa (N(t)ITR)				
TDF	245 mg PO OD	ClCr (mL/min)	Dose	Não é necessário ajuste de dose
		30 a 49	245 mg q48h	
		10 a 29	245 mg 2x/semana	
		<10 sem HD	1ºDia 150 mg, seguintes 50 mg q24h	
		HD*	245 mg q7d	
ZDV	250 a 300 mg PO BID	IR grave (ClCr < 10 mL/min): 100 mg q6-8h	IH ligeira: Não é necessário ajuste de dose	
			IH moderada/grave: Não recomendado	
Análogos não-nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (NNITR)				
EFV	600 mg PO OD	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira/moderada: Não é necessário ajuste de dose	
			IH grave: Não recomendado	
NVP	200 mg PO OD durante 14 dias (indução) depois 200 mg PO BID	CrCl ≥ 20 mL/min: Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira: Não é necessário ajuste de dose	
		HD: Dose adicional de 200 mg após diálise	IH moderada/grave: Contraindicado	
ETV	200 mg PO BID	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira/moderada: Não é necessário ajuste de dose	
			IH grave: Não recomendado	
RPV	25 mg PO OD	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira/moderada: Não é necessário ajuste de dose	
			IH grave: Não recomendado	
Inibidores da protease (IP)				
ATV	400 mg PO OD	Não é necessário ajuste de dose HD: Não recomendado	IH ligeira: Não é necessário ajuste de dose	
	ATV 300 mg + RTV 100 mg (PO OD)		IH moderada/grave: Contraindicado	
			ATV + RTV: Contraindicado	
DRV	Sem TARV prévia:  DRV 800 mg + 100 mg RTV (PO OD)  DRV 800 MG/150 mg Cobicistato	Não é necessário ajuste de dose  DRV potenciado com Cobicistato não é recomendado em doentes com ClCr<70 mL/min	IH ligeira/moderada: Não é necessário ajuste de dose	
	Com TARV prévia:  DRV 600 mg + 100 mg RTV (PO BID)		IH grave: Não recomendado	

(Continua na página seguinte)

	Dose Diária Recomendada	Dose Diária Recomendada em Insuficiência Renal (IR)	Dose Diária Recomendada em Insuficiência Hepática (IH)
Inibidores da protease (IP)			
FPV	1400 mg PO BID	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira: FPV 700 mg BID + RTV 100 mg OD
	FPV 700 mg + RTV 100 mg (PO BID)		IH moderada: FPV 450 mg BID + RTV 100 mg OD
			IH grave: FPV 300 mg BID + RTV 100 mg OD
LPV/r	LPV 400 mg + 100 mg RTV (PO BID)	Não é necessário ajuste de dose	Sem recomendação de dose IH grave: Contraindicado
SQV	SQV 1000 mg + 100 mg RTV (PO BID)	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira/moderada: Usar com precaução
			IH grave: Contraindicado
TPV	TPV 500 mg + 200 mg RTV (PO BID)	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira: Usar com precaução
			IH moderada/grave: Contraindicado
Inibidores de fusão (IF)			
ENF	90 mg SC BID	Não é necessário ajuste de dose	Não é necessário ajuste de dose
Antagonistas do CCR5 (ICCR5)			
MVC	A dose recomendada difere, dependendo das interações com a terapêutica antirretroviral concomitante e outros fármacos	ClCr <30 mL/min ou HD:  <b>Sem inibidores ou indutores potentes do CYP3A4:</b>  300 mg BID, se hipotensão ortostática reduzir para 150 mg  <b>Com inibidores ou indutores potentes do CYP3A4:</b>  Não recomendado	Sem recomendação de ajuste de dose ( sem dados) Usar com precaução
Inibidores de transferência de cadeia da integrase (ITI)			
DTG	50 mg PO OD	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira/moderada: Não é necessário ajuste de dose IH grave: Usar com precaução
	50 mg PO BID se resistência à classe da Integrase ou quando administrado concomitantemente com alguns medicamentos (ex: EFV, NVP, TPV)		
RAL	400 mg PO BID	Não é necessário ajuste de dose	IH ligeira/moderada: Não é necessário ajuste de dose IH grave: Não recomendado

## Legenda:

PO - Per os

BID - Duas vezes por dia

OD - Uma vez por dia

DPCA – Diálise peritoneal contínua ambulatoria

Comp. Disp - Comprimido Dispersível

Cáp - Cápsula

Sol. oral - Solução Oral

SC - Subcutâneo

HD\* - Após hemodiálise

HD - Hemodiálise

q(n)d - A cada (n) dias

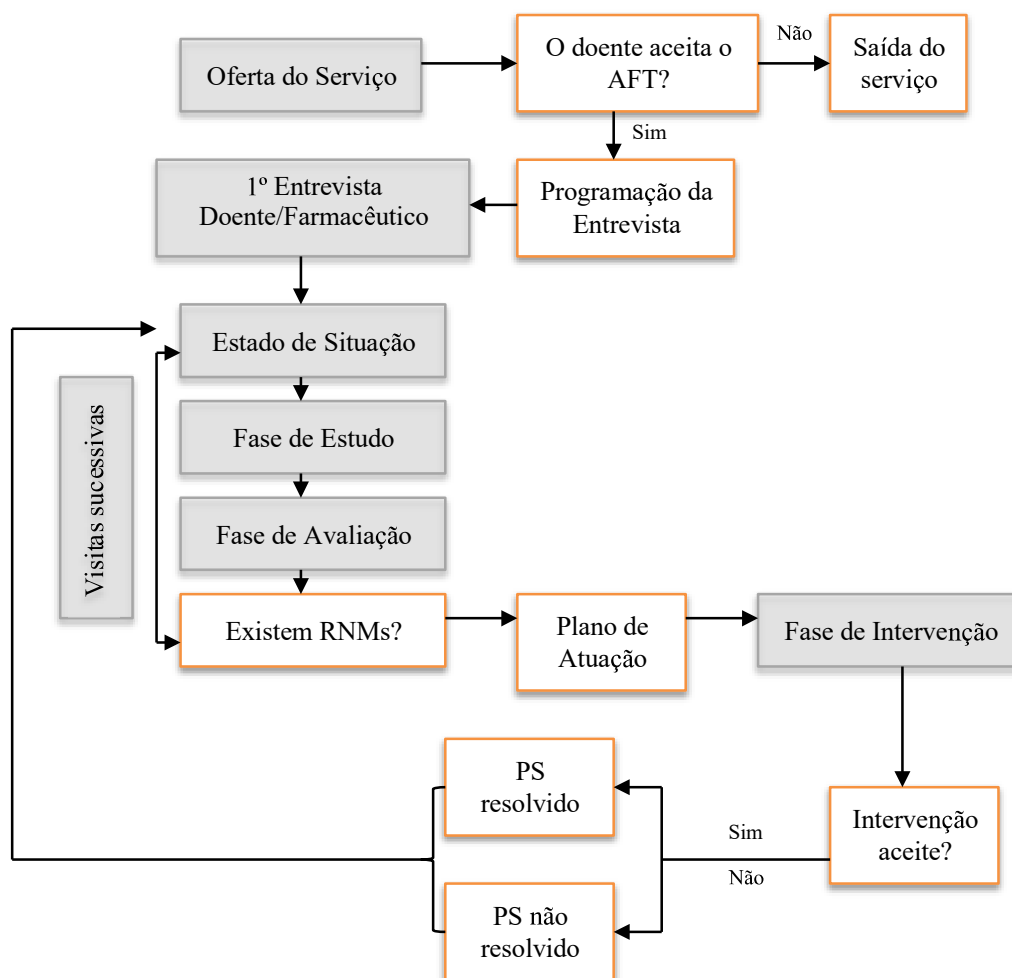
q(n)h - A cada (n) horas

#### **4.1.3 Método de Dáder**

Atualmente, existem diversos métodos que possibilitam ao farmacêutico a realização de um AFT correto e com a máxima eficiência, no entanto é o Método de Dáder um dos mais utilizados e difundidos em Portugal. Este método foi desenvolvido em 1999, pelo “Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada” e permite a realização de um AFT sistemático, contínuo e documentado, a qualquer doente e situação assistencial (Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar e Ambulatório), uma vez que é facilmente adaptável (Amariles Muñoz, Andres, Alzate, Susana, & Ortega, n.d.; Sabater Hernández et al., 2009).

Através do Método de Dáder, é possível identificar os problemas de saúde e os fármacos que o doente utiliza e assim, obter a história farmacoterapêutica do doente. A obtenção da história farmacoterapêutica do doente é feita numa entrevista inicial, a que depois sucede a avaliação da farmacoterapia de maneira a identificar os possíveis PRM e RNM. Depois de identificados, estabelece-se um plano de intervenções necessárias para a sua resolução, sendo que, posteriormente avalia-se os resultados alcançados (Amariles Muñoz et al., n.d.; Lopes et al., 2008; Sabater Hernández et al., 2009).

O Método de Dáder para o AFT pressupõe várias fases: Oferta do serviço de AFT; Primeira entrevista doente/farmacêutico; Estado de situação; Fase de estudo; Fase de avaliação da situação; Intervenção farmacêutica; Resultados da intervenção farmacêutica com novo estado de situação e Entrevistas sucessivas (Sabater Hernández et al., 2009).



**Figura 4:** Representação esquemática das diferentes fases do Método de Dáder. Adaptado de (Lopes et al., 2008; Sabater Hernández et al., 2009)

#### 4.1.3.1 Oferta do Serviço de AFT

O serviço de AFT é facultado a qualquer doente sempre que for necessário, no entanto, há momentos em que a oferta do serviço é mais adequada e favorece a aceitação por parte do doente. O momento mais apropriado é quando o farmacêutico suspeita ou deteta algum PRM ou RNM, e normalmente ocorre quando o doente apresenta um parâmetro clínico com valores anómalos, expressa preocupação ou queixa-se sobre algum dos fármacos prescritos ou problema de saúde (Lopes et al., 2008).

No entanto, independentemente da existência ou não de motivos que induzam a oferta do serviço, o farmacêutico pode sugerir sempre que considere uma mais valia para o doente (Amariles Muñoz et al., n.d.). No hospital o AFT normalmente é proposto aos

médicos caso estes se mostrem interessados em aplicar o serviço aos doentes internados ou em ambulatório (Lopes et al., 2008).

Quando se propõe o serviço de AFT, é importante explicar ao doente de forma clara e sucinta no que consiste o AFT, qual o objetivo do serviço e que o farmacêutico não substitui as funções do médico (não se inicia, altera ou suspende fármacos sem informar o médico). Caso o doente aceite, agenda-se a primeira entrevista tendo em conta a o dia e hora mais favoráveis para o doente. Para a primeira entrevista o doente deve levar consigo todos os medicamentos que tem em casa, incluindo os que já não usa, e todos os documentos alusivos ao seu estado de saúde (Sabater Hernández et al., 2009).

#### **4.1.3.2 Primeira Entrevista doente/farmacêutico**

A primeira entrevista entre o doente e o farmacêutico tem como objetivo recolher a história farmacoterapêutica do doente, ao reunir toda a informação sobre os fármacos, patologias concomitantes ou problemas de saúde que o possam afectar. A entrevista deve ser feita num ambiente informal, que promova a proximidade e a confiança entre ambos (*Seguimiento farmacoterapêutico: Método Dáder (3º revisión)*, 2006)

Em contexto hospitalar, o farmacêutico tem acesso prévio ao processo clínico do doente, permitindo ao farmacêutico incidir nos aspetos que ache mais relevantes, além de poder apurar e complementar a informação obtida (Amariles Muñoz et al., n.d.; Lopes et al., 2008). Caso o doente esteja hospitalizado e não consiga fornecer toda a informação necessária, é possível ao farmacêutico obter esses dados acedendo ao processo clínico, ou através da presença de um familiar ou profissional de saúde que acompanhe diariamente o doente (M. M. Silva-Castro et al., 2003).

Segundo Sabater Hernández et al., a primeira entrevista está dividida e organizada em 3 etapas distintas:

##### **a) Inquietações e problemas de saúde do doente:**

O doente expõe as suas preocupações relativas à medicação que toma e aos seus problemas de saúde;



b) Medicamentos que o doente utiliza:

O farmacêutico pede ao doente que mostre todos os fármacos que tinha em casa (este pedido foi previamente feito aquando a oferta do serviço e aceitação por parte do doente) e através de um questionário sobre esses medicamentos, avalia o conhecimento que o doente possui sobre a sua medicação, o nível de cumprimento do regime terapêutico, a segurança e efetividade da farmacoterapia. Para cada medicamento realizam-se as seguintes perguntas padrão:

- Está a tomar o medicamento?
- Para quê?
- Quem o indicou?
- Desde quando é que usa o medicamento?
- Até quando é que tem que tomar o medicamento?
- Quanto costuma tomar?
- Sente-se melhor ao usar o medicamento?
- Como o toma? Tem alguma dificuldade na sua administração?
- Nota algum problema?

c) Revisão

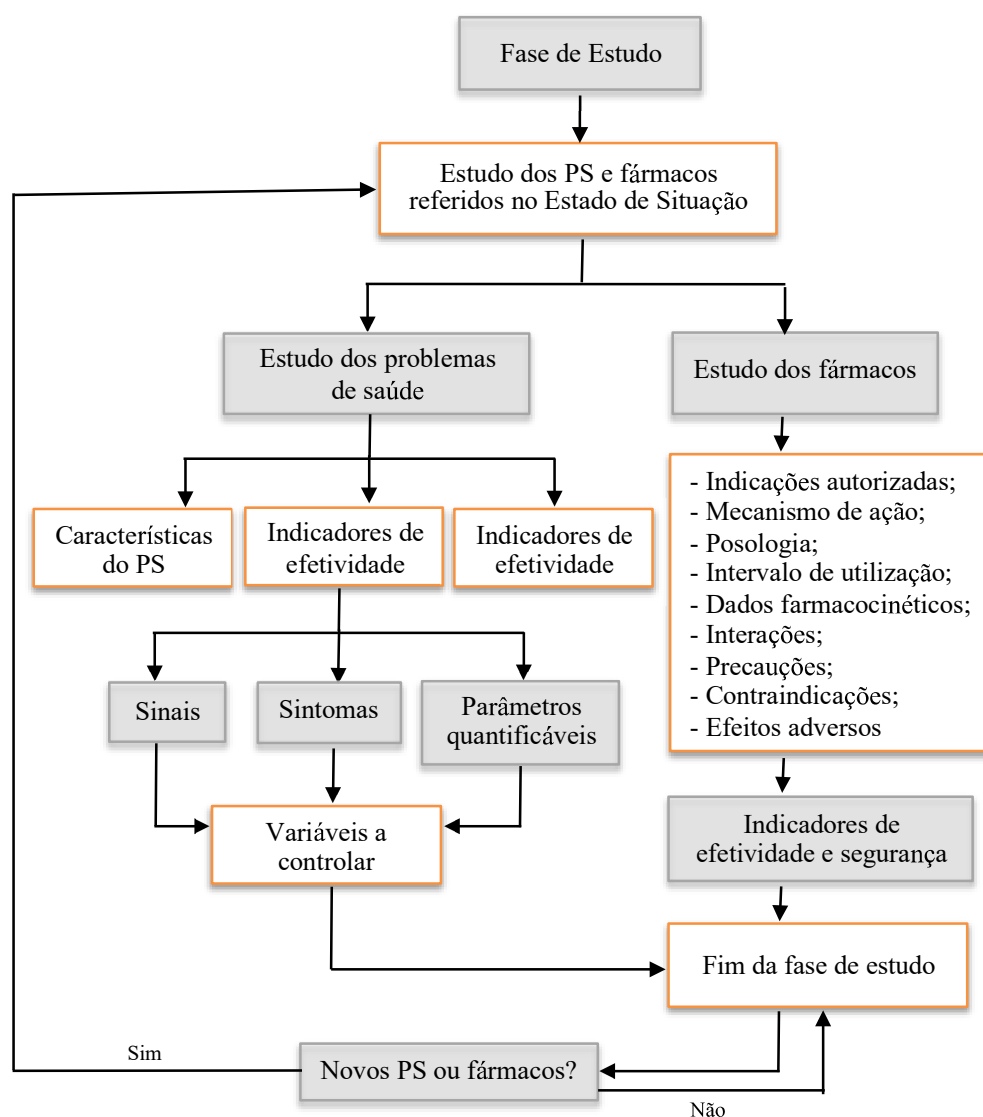
O farmacêutico faz uma revisão geral da primeira etapa da entrevista, cujo objetivo será aprofundar aspetos que não tenham ficado bem esclarecidos, descobrir novos problemas que não tenham sido mencionados anteriormente e anotar informação que ache relevante como por exemplo hábitos de vida do doente, alergias, IMC, etc.

#### **4.1.3.3 Estado de Situação**

Consiste na elaboração de um documento em que, de forma organizada e estruturada, se esquematiza toda a informação obtida na primeira entrevista, indicando a relação entre os PS e os fármacos que o doente utiliza, em determinada altura (*Seguimiento farmacoterapéutico: Método Dáder (3º revisión)*, 2006). Em suma, os objetivos desta etapa são, visualizar o panorama geral do estado de saúde do doente, avaliar a farmacoterapia e apresentação de casos em sessões clínicas (Lopes et al., 2008; Sabater Hernández et al., 2009). No anexo 2, figura 1, encontra-se um documento modelo para a realização do estado de situação do método de Dáder.

#### 4.1.3.4 Fase de Estudo

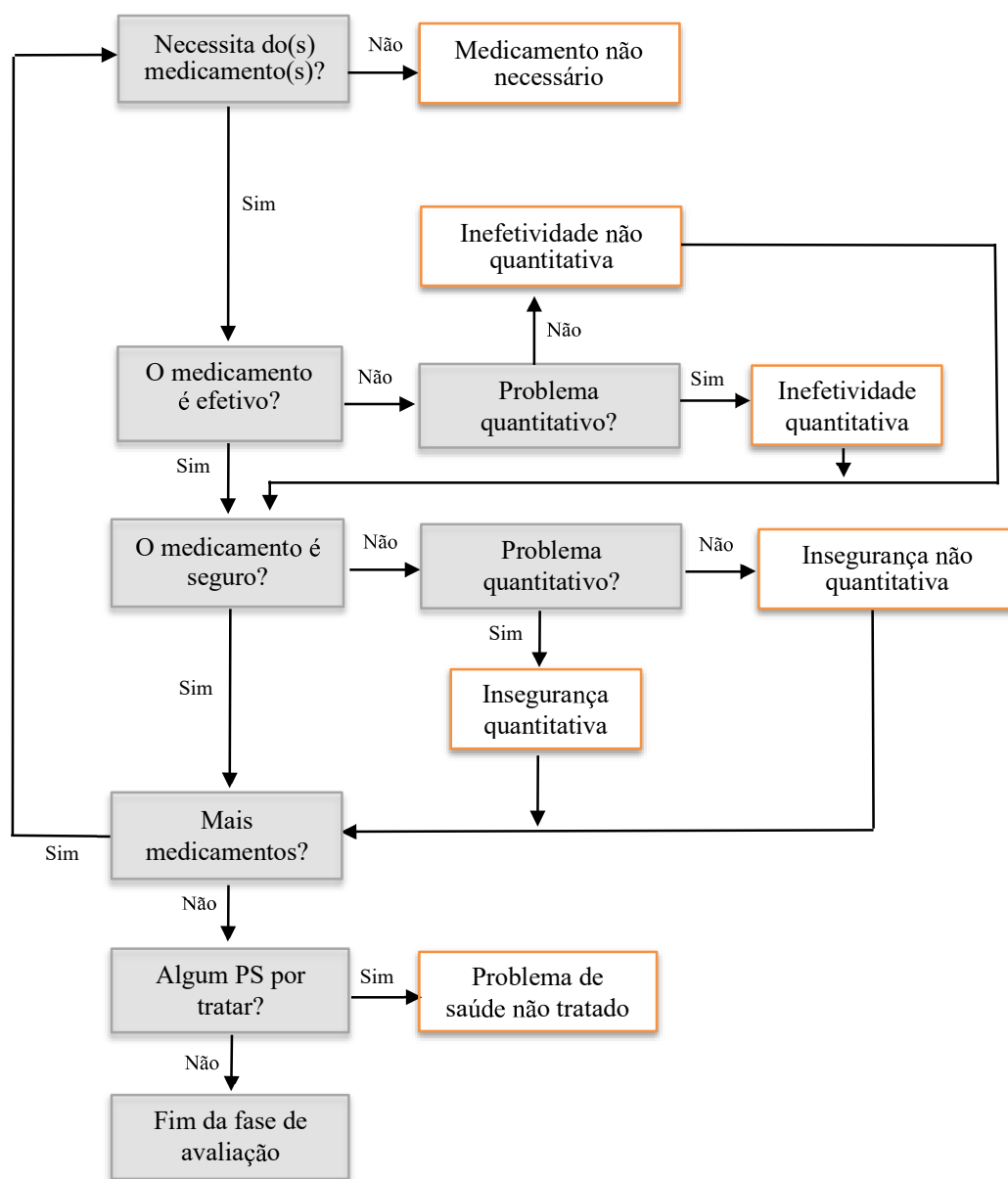
Esta fase consiste na revisão bibliográfica, baseada em evidência científica, dos PS e fármacos enunciados na etapa anterior, recorrendo a fontes credíveis e relevantes, de maneira a garantir a melhor resolução futura dos PS (Sabater Hernández et al., 2009). O farmacêutico deve procurar conhecer os sintomas, sinais, mecanismos fisiológicos, causas e consequências do PS. Quanto aos fármacos que o doente utiliza, o farmacêutico deve começar o seu estudo pelas características gerais do grupo farmacoterapêutico e, posteriormente, focar-se nas particularidades do fármaco (M. M. Silva-Castro et al., 2003).



**Figura 5:** Representação esquemática da Fase de Estudo do Método de Dáder. Adaptado de (Lopes et al., 2008)

#### 4.1.3.5 Fase de Avaliação da Situação

Esta fase tem a finalidade de detetar RNM reais e potenciais, através de perguntas chave que vão avaliar a necessidade, efetividade e segurança dos medicamentos (M. Silva-Castro & Tuneu Valls Faus, 2010).

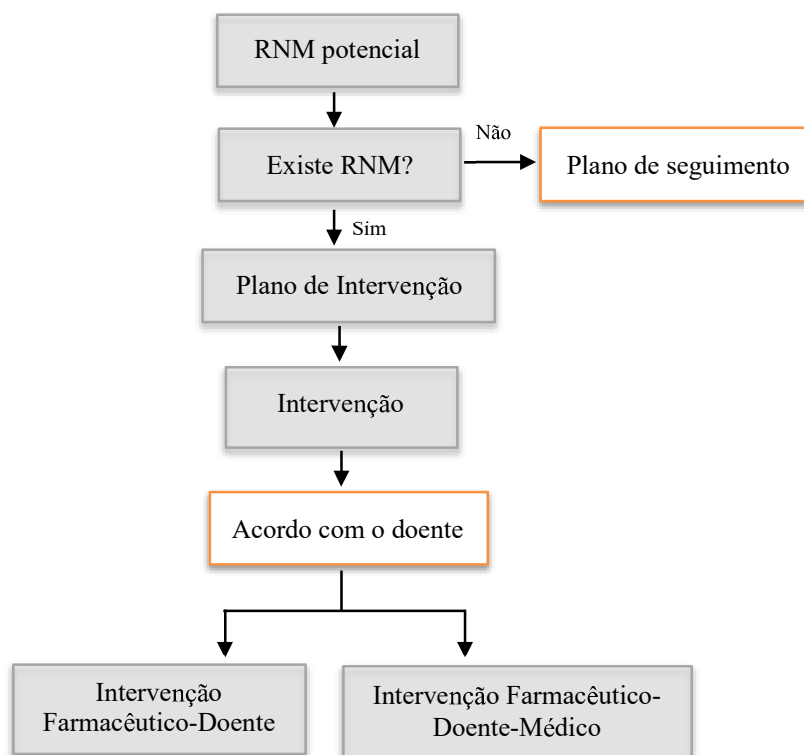


**Figura 6:** Representação esquemática do processo de avaliação de RNM. Adaptado de (Lopes et al., 2008)

#### 4.1.3.6 Intervenção Farmacêutica

A intervenção farmacêutica pode definir-se como “qualquer ação, que surge de uma tomada de decisão prévia e que pretende alterar qualquer característica do tratamento, do doente ou das circunstâncias presentes que o envolvem” (Sabater Hernández et al., 2009). Depois de detetar e avaliar os PRM/RNM do doente, o farmacêutico elabora um plano de atuação onde estabelece estratégias de intervenção, cuja finalidade é resolver os PRM e RNM presentes e prevenir o aparecimento de futuros RNM. O farmacêutico deve ter como prioridade, a resolução de RNM com maior relevância clínica para a saúde do doente e ter em conta as preferências do mesmo (M. M. Silva-Castro et al., 2003).

A intervenção, normalmente, ocorre entre o farmacêutico e o doente, quando o PS advém de consequências associadas ao uso dos medicamentos pelo doente, ou entre o farmacêutico, doente e o médico, quando a estratégia imposta pelo médico não atinge os efeitos pretendidos ou quando é necessário diagnóstico médico (ver figura 7). (Sabater Hernández et al., 2009; M. M. Silva-Castro et al., 2003) No anexo 2, figura 2, encontra-se um modelo de documento para registo da Intervenção Farmacêutica do Método de Dáder.



**Figura 7:** Representação esquemática do processo de Intervenção Farmacêutica do Método de Dáder. Adaptado de (Lopes et al., 2008)

#### **4.1.3.7 Resultados da Intervenção Farmacêutica e novo estado de situação**

Como meio de análise dos resultados, o farmacêutico regista se a intervenção foi aceite ou não e se o PS foi resolvido ou não. Considera-se que a intervenção foi aceite caso o doente ou o médico alterem os parâmetros de utilização do medicamento que originou o PS, de acordo com as recomendações do farmacêutico. Independentemente do resultado alcançado após a intervenção, será elaborado um novo estado de situação e uma nova fase de estudo (Lopes et al., 2008).

#### **4.1.3.8 Entrevistas Sucessivas**

As entrevistas ao longo do AFT têm como objectivo, monitorizar e avaliar as intervenções farmacêuticas em curso, resolver RNM pendentes e prevenir o aparecimento de novos RNM que possam surgir devido a novos PS e novos medicamentos (Sabater Hernández et al., 2009). A partir desta fase, o AFT só termina caso o doente assim o desejar, tornando o Método de Dáder um processo contínuo (Sabater Hernández et al., 2009; M. Silva-Castro & Tuneu Valls Faus, 2010).



## 5 Conclusão

O farmacêutico, responsável pelo uso racional do medicamento, tem como função garantir a maior efetividade e segurança da terapêutica. Deste modo, é responsável pela implementação do acompanhamento farmacoterapêutico (AFT), que consiste na deteção de Problemas Relacionados com a Medicação (PRM) para prevenir e resolver Resultados Negativos associados à Medicação (NRM).

A infeção pelo VIH, ainda sem cura, trata-se de uma doença crónica e gerível. No entanto, particularidades da infeção e da sua terapêutica, como insuficiente adesão, polimedicação, múltiplas comorbilidades, esquemas terapêuticos complexos, perfil de interações e reações adversas, convertem estes doentes crónicos complexos num grupo preferencial para o AFT pelo farmacêutico.

Existem vários métodos que auxiliam o farmacêutico na realização do AFT, no entanto o método de Dáder é dos mais utilizados e difundidos entre nós. Este método permite ao farmacêutico a realização do AFT de forma sistemática, contínua e documentada, de forma a garantir os melhores resultados de saúde para o doente.

A implementação desta prática assistencial nos doentes infetados pelo VIH, justifica-se portanto, devido à elevada incidência de RNM nestes doentes e devido ao seu impacto na qualidade de vida dos mesmos. Simultaneamente existem vários estudos sobre o impacto das intervenções farmacêuticas neste grupo de doentes, que demonstram que o envolvimento do farmacêutico está associado a resultados positivos como diminuição dos PRM, maior redução da carga viral e melhor resposta dos linfócitos T CD4+.

O farmacêutico é portanto, um elemento essencial na terapêutica do doente VIH positivo, contribuindo das mais diversas formas, para a qualidade de vida do doente.





## 6 Referências Bibliográficas

- AIDSinfo. (2017). The HIV Life Cycle. Acedido a 7 de Setembro de 2017, disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>
- AIDSMAP. (2017). What is HIV? Acedido a 7 de Setembro de 2017, disponível em <http://www.aidsmap.com/What-is-HIV/page/1391607/>
- Amariles Muñoz, P., Andres, N., Alzate, G., Susana, E., & Ortega, H. (n.d.). Guía de Actuación Farmacéutica En pacientes con VIH/SIDA. Disponível em [http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA\\_PACIENTES\\_VIHSIDA.pdf](http://www.ugr.es/~cts131/esp/guias/GUIA_PACIENTES_VIHSIDA.pdf)
- Azevedo-Pereira, J. miguel, & Lareto, S. (2012). A infecção por HIV - importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *ACTA FARMACÊUTICA PORTUGUESA*. Disponível em <http://www.actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/18>
- Burrell, C. J., Howard, C. R., & Murphy, F. A. (2017). Retroviruses. In *Fenner and White's Medical Virology* (pp. 317–344). Elsevier. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-375156-0.00023-0>
- Carcelero, E., Tuset, M., Martin, M., De Lazzari, E., Codina, C., Miró, J., & Gatell, J. (2011). Evaluation of antiretroviral-related errors and interventions by the clinical pharmacist in hospitalized HIV-infected patients. *HIV Medicine*, 12(8), 494–499. <http://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2011.00915.x>
- Cerdá, J. M. V. (2004). Procedimientos de atención farmacéutica al paciente VIH. Aproximación práctica. Disponível em [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4\\_AF\\_VIH\\_2004/6\\_AF\\_paciente\\_VIH.pdf](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/4_AF_VIH_2004/6_AF_paciente_VIH.pdf)
- Cervero, M., Torres, R., Agud, J. L., Pastor, S., & Jurdado, J. J. (2016). Aging and influence of inversion of the CD4:CD8 ratio in the incidence of co-morbidities and mortality in a cohort of patients infected with human immunodeficiency virus. *Medicina Clínica (English Edition)*, 146(5), 189–193. <http://doi.org/10.1016/j.medcle.2016.05.028>

- Chesney, M. A., Farmer, P., Leandre, F., Malow, R., & Starace, F. (2003). Disease-Specific Reviews. In *Adherence to long-term therapies - Evidence for action* (pp. 117–128). Disponível em [http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_section3.pdf?ua=1](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_section3.pdf?ua=1)
- Codina, C., Martin, M. ., & Ibarra, O. (2002). La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Farmacia Hospitalaria*. Disponível em <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP21.pdf>
- Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2015). Medicamentos ARV para o tratamento da infeção por vírus da imunodeficiência humana. *FNM*. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/FNM\\_VIH\\_final\\_20150220.pdf/1ce7a9ee-7c2c-4529-931c-f4d40d182572](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/FNM_VIH_final_20150220.pdf/1ce7a9ee-7c2c-4529-931c-f4d40d182572)
- Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. (2016). Orientações - N.º3 Dezembro/2016. Disponível em [http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/3\\_Orientações\\_CNFT\\_Recomendações\\_VIH.pdf/20a2340d-c60b-424e-9cc3-637067aa87c5](http://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/3_Orientações_CNFT_Recomendações_VIH.pdf/20a2340d-c60b-424e-9cc3-637067aa87c5)
- Comité de Consenso. (2002). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharm*, 43, 3–4. Disponível em <http://www.ugr.es/~ars/abstract/43-179-02.pdf>
- Comité de Consenso. (2007). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *Ars Pharm*, 48(1), 5–17. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ipgg/assistencia-farmaceutica/tercerconsensodegranadasobreproblemasrelacionadosconmedicamentosprmyresultadosnegativosasociadosalamedicacionrnm.pdf>
- del Val Díez Rodrigálvarez, M., & Martín Sobrino, N. (2002). *Consenso sobre atención Farmaceutica*. Disponível em [http://www.ub.edu/farmaciaclinica/projectes/webquest/WQ4/docs/msc\\_consensoaf.pdf](http://www.ub.edu/farmaciaclinica/projectes/webquest/WQ4/docs/msc_consensoaf.pdf)
- DGS. (2016). Programa Nacional para a infeção VIH/SIDA e Tuberculose, 52.

- Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. (2017). Disponível em <http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2017/02/gesida-guiasclinicas-2017-TAR.pdf>
- Eholié, S. P., Badje, A., Kouame, G. M., N'takpe, J.-B., Moh, R., Danel, C., & Anglaret, X. (2016). Antiretroviral treatment regardless of CD4 count: the universal answer to a contextual question. *AIDS Research and Therapy*, 13(1), 27. <http://doi.org/10.1186/s12981-016-0111-1>
- Estatuto da Ordem dos farmacêuticos. decreto-lei n.o 288/2001 de 10 de novembro (2001). Disponível em <https://dre.pt/application/file/a/607644>
- European AIDS Clinical Society (EACS). (2017). Guidelines. Disponível em <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-9.0-portuguese.pdf>
- Guideline On When To Start Antiretroviral Therapy And On Pre-exposure Prophylaxis For HIV. (2015). Disponível em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1)
- Hepler, C. D., & Strand, L. M. (1990). Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 47(3), 533–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2316538>
- HHS, & Nih. (2016). DRUGS THAT FIGHT HIV-1 - A reference guide for prescription HIV-1 medications. Disponível em [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/HIV\\_Pill\\_Brochure.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/upload/HIV_Pill_Brochure.pdf)
- HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. (2006). *The Lancet*, 368(9534), 489–504. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69157-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69157-5)
- HIV pharmaceutical care in primary healthcare: Improvement in CD4 count and reduction in drug-related problems. (2017). *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(5), 724–733. <http://doi.org/10.1016/J.JSPS.2016.11.004>
- Human Immunodeficiency Virus (HIV). (2016a). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43(3), 203–222. <http://doi.org/10.1159/000445852>

- Human Immunodeficiency Virus (HIV). (2016b). *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 43(3), 203–222. <http://doi.org/10.1159/000445852>
- Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (n.d.). Pesquisa de Medicamentos. Acedido a 27 de Outubro de 2017, disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
- Lecour, H. (2004). História de uma epidemia. In H. Lecour & R. S. e Castro (Eds.), *Infecção VIH/SIDA - 2º Curso de pós-graduação* (pp. 17–30). Papelmunde.
- Lopes, A. R., Martins, C., Cruz, J. P., Mendão, L., Ventura, M. Â., Farinha, H., ... Lucas, R. (2008). Boas práticas de farmácia hospitalar, 1–260. <http://doi.org/XXXXXX/99>
- Melo, J. C. (2004). Alterações imunitárias / imunopatologia da infecção pelo VIH. In H. Lecour & R. Sarmento e Castro (Eds.), *Infecção VIH/SIDA - 2º Curso de pós-graduação* (pp. 67–82). Papelmunde.
- MICROMEDEX®. (n.d.). Retrieved from <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/38DE90/PFActionId/pf.HomePage/ssl/true>
- Mok, S., & Minson, Q. (2008). Drug-related problems in hospitalized patients with HIV infection. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(1), 55–59. <http://doi.org/10.2146/ajhp070011>
- Molino, C. G. R. C., Carnevale, R. C., Rodrigues, A. T., Moriel, P., & Mazzola, P. G. (2017). HIV pharmaceutical care in primary healthcare: Improvement in CD4 count and reduction in drug-related problems. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 25(5), 724–733. <http://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.11.004>
- Morillo-Verdugo, R., Martínez-Sesmero, J. M., Lázaro-López, A., Sánchez-Rubio, J., Navarro-Aznárez, H., & Demiguel-Cascón, M. (2017). Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp*, 41(3), 346–356. <http://doi.org/10.7399/fh.2017.41.3.10655>

- Nevo, O. N., Lesko, C. R., Colwell, B., Ballard, C., Cole, S. R., & Mathews, W. C. (2015). Outcomes of pharmacist-assisted management of antiretroviral therapy in patients with HIV infection: A risk-adjusted analysis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 72(17), 1463–1470. <http://doi.org/10.2146/ajhp140727>
- NIAID. (2017). HIV Replication Cycle. Acedido a 2 de Outubro de 2017, disponível em <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/hiv-replication-cycle>
- Oliveira, J. (2004). História natural da infecção VIH. In H. Lecour & R. S. e Castro (Eds.), *Infecção VIH/SIDA - 2º Curso de pós-graduação* (pp. 115–125). Papelmunde.
- Panel de expertos SPNS/SEFH/GESIDA. (2008). Mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. Recomendaciones de la SPNS/SEFH/GESIDA, 32(6), 349–57. Disponível em [http://gruposedetrabajo.sefh.es/adhefar/images/stories/documentos/Recomendaciones-adherencia-vih-2008-SEFH\\_GESIDA\\_PNS.pdf](http://gruposedetrabajo.sefh.es/adhefar/images/stories/documentos/Recomendaciones-adherencia-vih-2008-SEFH_GESIDA_PNS.pdf)
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. (2017). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponível em <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>
- Pimenta De Souza-Fundação, P., Cruz, O., & Luiza-Fundação, V. L. (2010). Protocolo de Assistência Farmacêutica em DST/HIV/Aids Recomendações do Grupo de Trabalho de Assistência Farmacêutica Série A. Normas e Manuais Técnicos. Disponível em <http://www.saude.gov.br/bvs>
- Rocha, B. S., Silveira, M. P. T., Moraes, C. G., Kuchenbecker, R. S., & Dal-Pizzol, T. S. (2015). Pharmaceutical interventions in antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40(3), 251–258. <http://doi.org/10.1111/jcpt.12253>

- Sabater Hernández, D., Milena Silva Castro, M., & José Faus Dáder, M. (2009). *Metodo Dáder: Manual de seguimiento farmacoterapêutico*. (Edições Universitárias Lusófonas, Ed.). Lisboa. Disponível em [http://pharmcare.pt/wp-content/uploads/file/Guia\\_dader.pdf](http://pharmcare.pt/wp-content/uploads/file/Guia_dader.pdf)
- Saberi, P., Dong, B. J., Johnson, M. O., Greenblatt, R. M., & Cocohoba, J. M. (2012). The impact of HIV clinical pharmacists on HIV treatment outcomes: a systematic review. *Patient Preference and Adherence*, 6, 297–322. <http://doi.org/10.2147/PPA.S30244>
- Schafer, J. J., Gill, T. K., Sherman, E. M., & McNicholl, I. R. (2016). ASHP Guidelines on Pharmacist Involvement in HIV Care. *Am J Health-Syst Pharm*, 73(73), 468–94. <http://doi.org/10.2146/ajhp150623>
- Seguimiento farmacoterapêutico: Método Dáder (3º revisión)*. (2006). *Pharmacy Practice (Granada)* (Vol. 4). Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Facultad de Farmacia. Disponível em [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1885-642X2006000100008](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1885-642X2006000100008)
- Silva-Castro, M. M., Calleja, M. Á., Machuca, M., Fernández-Llimós, F., José, M., & Resumen, F. (2003). Seguimiento farmacoterapêutico a pacientes hospitalizados: adaptación del método Dáder. *Seguim Farmacoter*, 1(2), 73–81. Disponível em <http://www.cipf-es.org/sft/vol-01/073-081.pdf>
- Silva-Castro, M., & Tuneu Valls Faus, L. M. (2010). Revision sistemática sobre la implantación y la evaluación del seguimiento farmacoterapêutico en pacientes hospitalizados. *Farm Hosp*, 34(3), 106–124. <http://doi.org/10.1016/j.farma.2009.09.007>
- Strand, L. M., Morley, P. C., Cipolle, R. J., Ramsey, R., & Lamsam, G. D. (1990). Drug-related problems: their structure and function. *DICP: The Annals of Pharmacotherapy*, 24(11), 1093–7. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2275235>

- Taveira, N. (2004). Etiologia da infecção VIH/SIDA. In H. Lecour & R. S. e Castro (Eds.), *Infecção VIH/SIDA - 2º Curso de pós-graduação* (pp. 39–52). Papelmunde.
- Taveira, N., Rocha, C., Pádua, E., & Jani, I. (2014). Retrovírus. In *Microbiologia Médica* (pp. 221–240). Lidel.
- Teixeira, C., Gomes, J. R. B., Gomes, P., & Maurel, F. (2011). Viral surface glycoproteins, gp120 and gp41, as potential drug targets against HIV-1: Brief overview one quarter of a century past the approval of zidovudine, the first anti-retroviral drug. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(4), 979–992. <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.046>
- Tseng, A., Foisy, M., Hughes, C. A., Kelly, D., Chan, S., Dayneka, N., ... Yoong, D. (2012). Role of the Pharmacist in Caring for Patients with HIV/AIDS: Clinical Practice Guidelines. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*, 65(2), 125–45. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529405>
- U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. (2016). HIV/AIDS Treatment - Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection. Acedido a 19 de Outubro de 2017, disponível em <https://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>
- Un aids. (n.d.). UNAIDS fact sheet - Latest statistics on the status of the AIDS epidemic. Disponível em [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf)
- University of Liverpool. (n.d.). HIV Drug Interaction Checker. Acedido a 28 de Novembro de 2017, disponível em <https://www.hiv-druginteractions.org/>
- Vasconcelos, C., & Oliveira, J. (2016). Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção por VIH-1 e VIH-2, 1–102.
- Waters, L., Ahmed, C. N., Angus, B., Boffito, M., Bower, M., Churchill, D., ... Fisher, M. (2016). BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015. Disponível em [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation)

- WHO. (2016). CONSOLIDATED GUIDELINES ON THE USE OF ANTIRETROVIRAL DRUGS FOR TREATING AND PREVENTING HIV INFECTION. Disponível em [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf?ua=1)
- WHO | HIV/AIDS. (2017). Acedido a 7 de Setembro de 2017, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/>
- World Health Organization. (2003). Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Disponível em <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42682/1/9241545992.pdf>
- World Health Organization. (2007). HIV/AIDS TREATMENT AND CARE Clinical protocols for the WHO European Region. Disponível em [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/78106/E90840.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/78106/E90840.pdf)
- Yoshimura, K. (2017). Current status of HIV/AIDS in the ART era. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 23(1), 12–16. <http://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.10.002>



## Anexos

### Anexo 1

**Tabela 1:** Início da terapêutica antirretroviral em doentes adultos e adolescentes com infeção por VIH-1: outros regimes. Retirado de (Vasconcelos & Oliveira, 2016)

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
LPV/r	TDF/FTC ABC/3TC	LPV/r: 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd. NVP na formulação XR
NNITR	N(t)ITR	TDF/FTC existe coformulado em comprimido único.
NVP	TDF/FTC	ABC/3TC existe coformulado em comprimido único

**Tabela 2:** Fármacos e associações de fármacos cuja utilização não está recomendada em terapêutica inicial ou com utilização limitada. Retirado de (Vasconcelos & Oliveira, 2016)

Fármaco	Observações
<b>Estavudina</b>	Não recomendado em qualquer situação (OMS). Em terapêutica de resgate não apresenta vantagem sobre a zidovudina (igual perfil de resistência) e apresenta maior toxicidade.
<b>Didanosina</b>	Uso apenas admitido em terapêutica de resgate, guiada por teste resistência e quando não existir outra alternativa.
<b>Zidovudina</b>	Uso apenas admitido em terapêutica de resgate, guiada por teste resistência e quando não existir outra alternativa.
<b>Abacavir/3TC/Zidovudina</b>	Menor eficácia virológica.
<b>Etravirina</b>	Dados insuficientes em doentes sem TARc prévia.
<b>Inibidor da protease não potenciado</b>	Inexistência de dados (DRV); Menor potência (ATV); em caso de falência, seleção de de mutações que conferem resistência a FPV/r e DRV/r (FPV).
<b>Fosamprenavir/ritonavir</b>	Menor número de estudos clínicos que para outros IP/r.
<b>Inidinavir/ritonavir</b>	Toxicidade (litíase renal e cristalúria). Necessidade acrescida de aporte de líquidos.
<b>Saquinavir/ritonavir</b>	Risco de prolongamento do espaço aumento do QT e PR. Necessidade de tratamento prévio e monitorização ECG.
<b>Tipranavir/ritonavir</b>	Menor eficácia virológica. Maior toxicidade. Potenciação com maior dosagem de ritonavir, relativamente a outros IP.
<b>Enfuvirtida</b>	Via de administração parentérica.
<b>Maraviroc</b>	Necessidade de avaliação prévia de tropismo para CCR5. Sem benefício relativamente ao outros ARVs.

**Figura 1:** Modelo de documento do Estado de Situação do Método de Dáder. Retirado de (Lopes et al., 2008)

<b>Intervenção Farmacêutica</b>		
Doente nº: 35/00/_____/00001		Data: __/__/__
RNM Tipo: _____		
Manifestado ou não manifestado: _____		
Medicamento(s): _____		
Problema de saúde: _____		
1. Descrição do RNM		
2. Causa		
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1. Interação 2. Incumprimento 3. Duplicação 4. Nenhuma das anteriores	
3. Que se pretende fazer para resolver o RNM:		
4. Via de Comunicação		
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1. Oral (farmacêutico-doente) 2. Escrita (farmacêutico-doente) 3. Oral (farmacêutico-doente-médico) 4. Escrita (farmacêutico-doente-médico) 5. Oral (farmacêutico-médico) 6. Escrita (farmacêutico-médico)	
5. Resultado: (após intervenção)		Data: __/__/__
	P. saúde Resolvido	P. saúde Não resolvido
Intervenção aceite		
Intervenção não aceite		
6. O que aconteceu?		
7. Nº de medicamentos que estava a tomar (na data da intervenção):		

**Figura 2:** Modelo de documento para registo da Intervenção Farmacêutica do Método de Dáder. Retirado de (Lopes et al., 2008)